(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2004年4月22日 (22.04.2004)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/032629 A1

(51) 国際特許分類⁷: **A01N 43/42**, 53/00, A61K 31/47, 31/275, 31/222, 45/06, A61P 33/00, 33/14, 43/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP2003/012003

(22) 国際出願日: 2003年9月19日 (19.09.2003)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2002-299653
2002年10月11日 (11.10.2002) JP

(71) 出願人 *(米国を除く全ての指定国について)*: 明治製菓株式会社 (MEIJI SEIKA KAISHA, LTD.) [JP/JP]; 〒104-8002 東京都 中央区 京橋二丁目4番16号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および
(75) 発明者/出願人 *(米国についてのみ)*: 尾山 和彦 (OYAMA,Kazuhiko) [JP/JP]; 〒222-8567 神奈川県 横浜市 港北区師岡町760番地 明治製菓株式会社薬品総合研究所内 Kanagawa (JP).

(74) 代理人: 吉武 賢次, 外(YOSHITAKE,Kenji et al.); 〒100-0005 東京都 千代田区 丸の内三丁目2番3号 富士ビル323号 協和特許法律事務所 Tokyo (JP).

(81) 指定国 *(国内)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

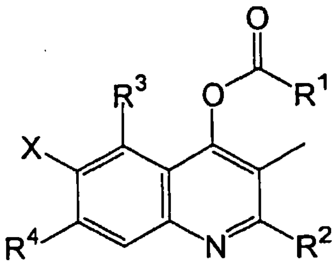
(84) 指定国 *(広域)*: ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各*PCT*ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) **Title:** MIXED COMPOSITIONS FOR CONTROLLING PARASITIC INSECTS

(54) 発明の名称: 寄生虫防除用混合組成物



(I)

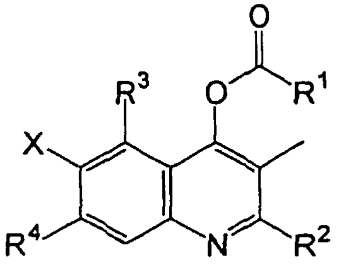
(57) Abstract: A mixed composition for controlling alien parasitic insects on mammals and birds which contains, as the active ingredients, a compound of the following general formula (I) or its salt and at least one compound selected from among pyrethroid insecticides. The composition has a high effect of controlling resistant harmful insects, shows an immediate action and yet is highly safe. (I) wherein R^1 represents optionally substituted alkyl, optionally substituted alkenyl, optionally substituted alkynyl, -O-R^5 (wherein R^5 represents optionally substituted alkyl, optionally substituted alkenyl, or optionally substituted alkynyl), or -S-R^5 (wherein R^5 is as defined above); R^2 represents optionally substituted alkyl; one of R^3 and R^4 represents hydrogen while the other represents fluorine, chlorine, bromine or -CF_3; and X represents fluorine or chlorine.

[続葉有]

WO 2004/032629 A1

(57) 要約:

本発明による哺乳動物および鳥類の外部寄生虫防除用混合組成物は、下記式（I）の化合物またはその塩と、ピレスロイド系殺虫剤から選択される少なくとも１種の化合物とを、有効成分として含んでなるものである。本発明による組成物は、抵抗性害虫に対する防除効果が高く、かつ、即効的で安全である。



（I）

［式中、R^1は、置換されていてもよいアルキル基；置換されていてもよいアルケニル基；置換されていてもよいアルキニル基；基－O－R^5（基中、R^5は置換されていてもよいアルキル基；置換されていてもよいアルケニル基；置換されていてもよいアルキニル基を表す）；または基－S－R^5（基中、R^5は前記と同義である）を表し、R^2は、置換されていてもよいアルキル基を表し、R^3およびR^4は、いずれか一方が水素原子を表し、他方がフッ素、塩素、臭素または－CF_3を表し、Xは、フッ素または塩素を表す］。

明細書

寄生虫防除用混合組成物

[発明の背景]

発明の分野

本発明は、哺乳動物および鳥類に寄生する有害生物を防除するための、ハロゲン置換キノリン誘導体およびピレスロイド系殺虫剤を含んでなる外部寄生虫防除用混合組成物に関する。

関連技術

日本国特許第２６３３３７７号には農園芸用の殺虫剤としてキノリン誘導体が開示されている。また、ピレスロイド系殺虫剤が外部寄生虫防除活性を有することは、例えば、ペスティサイド・マニュアル（The Pesticide Manual，第12版，The British Crop Protection Council 発行，2000年）に記載されている。これらのピレスロイド系殺虫剤は長年にわたって使用されてきた結果、いくつかの外部寄生虫が薬剤抵抗性を獲得し、それらの害虫の防除が非常に困難となってきている。したがって、このような薬剤抵抗性害虫を防除できる薬剤の開発が望まれている。

また、哺乳動物および鳥類に寄生する外部寄生虫は、宿主動物を吸血することにより栄養不良、衰弱、体重減少、産卵率の低下などの症状をもたらす。このような外部寄生虫に対しては、従来多くの防除剤が開発されているが、宿主動物へのストレスをより早く軽減できるような即効的でかつ安全な薬剤が求められている。

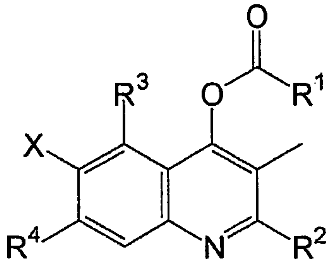
[発明の概要]

本発明者らは今般、４－アシルオキシキノリンの特定の位置にハロゲン置換基を有するキノリン誘導体と、ピレスロイド系殺虫剤のうちの少なくとも１種の化合物とを含んでなる混合組成物が、それぞれを単独で用いる場合に比べて有意な相乗効果を発揮して、哺乳動物および鳥類の外部寄生虫に対し優れた防除効果を

示すことを見出した。本発明はかかる知見に基づくものである。

よって本発明は、抵抗性害虫に対する防除効果が高く、かつ、即効的で安全な哺乳動物および鳥類の外部寄生虫防除用の薬剤の提供をその目的とする。

本発明による哺乳動物および鳥類の外部寄生虫防除用混合組成物は、（ａ）下記式（Ｉ）の化合物またはその塩と、（ｂ）ピレスロイド系殺虫剤から選択される少なくとも１種の化合物とを、有効成分として含んでなるものである：



（Ｉ）

[式中、

Ｒ^{1}は、

ハロゲン原子またはシアノ基により置換されていてもよい炭素数１～６のアルキル基；

ハロゲシ原子またはシアノ基により置換されていてもよい炭素数２～６のアルケニル基；

ハロゲン原子またはシアノ基により置換されていてもよい炭素数２～６のアルキニル基；

基－Ｏ－Ｒ^5（基中、Ｒ^{5}はハロゲン原子またはシアノ基により置換されていてもよい炭素数１～６のアルキル基；ハロゲン原子またはシアノ基により置換されていてもよい炭素数２～６のアルケニル基；ハロゲン原子またはシアノ基により置換されていてもよい炭素数２～６のアルキニル基を表す）；または

基－Ｓ－Ｒ^5（基中、Ｒ^{5}は前記で定義された内容と同義である）

を表し、

Ｒ^{2}は、ハロゲン原子により置換されていてもよい炭素数１～４のアルキル基を表し、

Ｒ^{3}およびＲ^{4}は、いずれか一方が水素原子を表し、他方がフッ素原子、塩素原子、臭素原子またはトリフルオロメチル（－ＣＦ$_3$）基を表し、

Ｘは、フッ素原子または塩素原子を表す］。

本発明による哺乳動物および鳥類の外部寄生虫の防除方法は、本発明による外部寄生虫防除用混合組成物の有効量を、目的とする哺乳動物および鳥類に投与する工程を含んでなる。

［発明の具体的説明］

外部寄生虫防除用混合組成物

本発明による哺乳動物および鳥類の外部寄生虫防除用混合組成物は、前記したように、式（Ｉ）の化合物またはその塩と、ピレスロイド系殺虫剤から選択される少なくとも１種の化合物とを、有効成分として含んでなる。

ここで「有効成分として含んでなる」とは、所望する剤型に応じた担体を含んでいてもよいことは当然として、併用可能な他の薬剤を含有する場合も包含することを意味する。

式（Ｉ）の化合物

本明細書において「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、またはヨウ素原子を意味し、好ましくは、フッ素原子または塩素原子である。

本明細書において「アルキル基」とは、直鎖アルキル基、分岐アルキル基、またはシクロ（環状）アルキル基を意味する。アルキル基としては、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、およびヘキシル基などの直鎖アルキル基；イソプロピル基、イソブチル基、ｓ－ブチル基、ｔ－ブチル基、ネオペンチル基、イソペンチル基、およびイソヘキシル基などの分岐アルキル基；および、シクロプロピル基、１－メチルシクロプロピル基、シクロプロピルメチル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、およびシクロヘキシル基などのシクロアルキル基が挙げられる。

本明細書において「アルケニル基」とは、直鎖アルケニル基、分岐アルケニル基、またはシクロアルケニル基を意味する。アルケニル基としては、ビニル基、アリル基、プロペニル基、イソプロペニル基、ブテニル基、２－ブテニル基、３－ブテニル基、２－メチル－１－プロペニル基、２－メチルアリル基、ペンテニ

ル基、２－ペンテニル基、３－ペンテニル基、４－ペンテニル基、シクロペンテニル基、ヘキセニル基、２－ヘキセニル基、３－ヘキセニル基、４－ヘキセニル基、５－ヘキセニル基、およびシクロヘキセニル基が挙げられる。

本明細書において「アルキニル基」とは、直鎖アルキニル基、分岐アルキニル基、またはシクロアルキニル基を意味する。アルキニル基としては、エチニル基、プロピニル基、２－プロピニル基、ブチニル基、２－ブチニル基、３－ブチニル基、ペンチニル基、２－ペンチニル基、３－ペンチニル基、４－ペンチニル基、ヘキシニル基、２－ヘキシニル基、３－ヘキシニル基、４－ヘキシニル基、および５－ヘキシニル基が挙げられる。

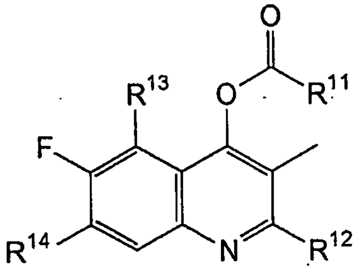
炭素数１～６のアルキル基は、好ましくは、炭素数１～４のアルキル基であることができる。

炭素数２～６のアルケニル基は、好ましくは、炭素数２～４のアルケニル基であることができる。

炭素数２～６のアルキニル基は、好ましくは、炭素数２～４のアルキニル基であることができる。

本発明において式（Ｉ）の化合物の好ましい例としては、R^3およびR^4のいずれか一方が水素原子を表し、他方がフッ素原子または塩素原子を表す式（Ｉ）の化合物が挙げられる。

本発明の好ましい態様によれば、式（Ｉ）の化合物は、式（Ｉａ）の化合物であることができる：



(Ia)

[式中、

R^{11}は、ハロゲン原子により置換されていてもよい炭素数１～４のアルキル基、またはハロゲン原子により置換されていてもよい炭素数１～４のアルコキシ基を表わし、

R^{12}は、ハロゲン原子により置換されていてもよい炭素数１～４のアルキル基を表わし、および

R^{13}およびR^{14}はいずれか一方が水素原子を表わし、他方がフッ素原子または塩素原子を表わす］。

本発明において使用される式（Ｉ）の化合物の好ましい例としては、実施例に記載される化合物１～８１が挙げられる。

本発明により好ましい態様によれば、式（Ｉ）の化合物としては、下記からなる群より選択される化合物が挙げられる：

２－エチル－３－メチル－４－シクロプロパンカルボニルオキシ－５，６－ジフルオロキノリン（化合物２）；

２－エチル－３－メチル－４－アセチルオキシ－５－クロロ－６－フルオロキノリン（化合物１９）；

２－エチル－３－メチル－４－メトキシカルボニルオキシ－５，６－ジフルオロキノリン（化合物２４）；

２，３－ジメチル－４－メトキシカルボニルオキシ－５，６－ジフルオロキノリン（化合物２５）；

２－エチル－３－メチル－４－メタンチオールカルボニルオキシ－５，６－ジフルオロキノリン（化合物３９）；

２－エチル－３－メチル－４－プロパルギルオキシカルボニルオキシ－５，６－ジフルオロキノリン（化合物４１）；

２，３－ジメチル－４－アセトキシ－５，６－ジフルオロキノリン（化合物４４）；

２，３－ジメチル－４－メタンチオールカルボニルオキシ－５，６－ジフルオロキノリン（化合物４６）；

２，３－ジメチル－４－プロパルギルオキシカルボニルオキシ－５，６－ジフルオロキノリン（化合物５０）；

２，３－ジメチル－４－（３－ブチニル）オキシカルボニルオキシ－５，６－ジフルオロキノリン（化合物５２）；

２－エチル－３－メチル－４－（３－ブチニル）オキシカルボニルオキシ－５，

６－ジフルオロキノリン（化合物５６）；

２，３－ジメチル－４－アリルオキシカルボニルオキシ－５，６－ジフルオロキノリン（化合物５７）；

２，３－ジメチル－４－アセトキシ－５，６－ジクロロキノリン（化合物６５）；および

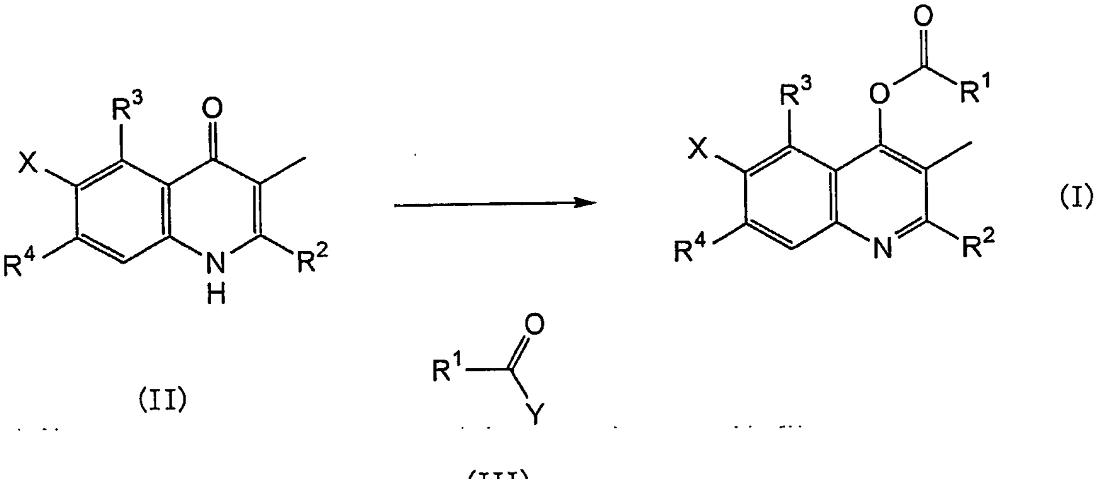
２，３－ジメチル－４－メトキシカルボニルオキシ－５，６－ジクロロキノリン（化合物６７）。

式（Ｉ）の化合物は塩を形成することができ、例えば、塩酸塩、硝酸塩、リン酸塩、および酢酸塩が挙げられる。

式（Ｉ）の化合物の製造方法

式（Ｉ）の化合物の化合物は、例えば、スキーム１の方法に従って製造できる。製造に当たっては特開平３－１２８３５５号公報を参照できる。

スキーム１



（上記式中、Ｙは塩素原子または水酸基を表し、Ｒ¹、Ｒ²、Ｒ³、Ｒ⁴、およびＸは式（Ｉ）で定義された内容と同義である）。

式（Ｉ）の化合物は、無溶媒で、あるいは適当な溶媒を用いて、式（II）の化合物を式(III）の試薬と反応させることにより合成できる。ここで、Ｙが塩素原子のときは、適当な塩基、例えばトリエチルアミン、ピリジンなどの有機アミン

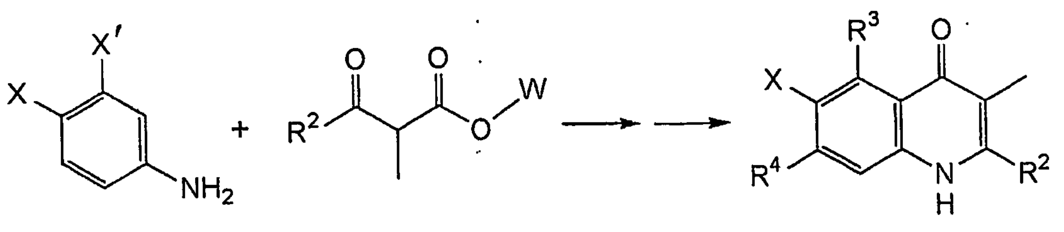
や炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウムなどの無機アルカリの存在下で反応を実施することにより式（Ｉ）の化合物を合成できる。また、Ｙが水酸基のときは、適当な縮合剤、例えばジシクロヘキシルカルボジイミド（ＤＣＣ）、１－ヒドロキシベンゾトリアゾール（ＨＯＢｔ）、２－クロロ－１，３－ジメチルイミダゾリニウムクロリド（ＤＭＣ）などの存在下で反応を実施することにより式（Ｉ）の化合物を合成できる。

式（III）の試薬は式（II）の化合物に対して１～５０当量で、好ましくは１～１０当量の範囲で用いるのが望ましい。用いる溶媒は反応に関係しない有機溶媒、例えば、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキサイド、およびジクロロメタンが挙げられる。反応は０℃～１４０℃の範囲の温度で実施することができる。

スキーム１中原料である式（II）の化合物は、スキーム２の方法に従って製造できる。製造に当たってはJ. Am. Chem. Soc. 70, 2402(1948)、Tetrahedron Lett. 27, 5323(1986)を参照できる。

すなわち、既知の方法で合成可能なまたは市販のハロゲン置換アニリンとβ－ケトエステルを酸触媒の存在下または非存在下適当な溶媒（例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン）を用いてイミド化し、さらに無溶媒またはジフェニルエーテルなどの高沸点溶媒中で環化するか、またはトルエン、キシレンなどの溶媒中で酸触媒を用いて環化することにより式(II)の化合物を製造できる。イミド化および環化に用いる酸触媒としてはトリフルオロボロンエーテレート、トシル酸、ポリリン酸などが挙げられる。イミド化と環化は必要に応じて溶媒を変えて２段階で行ってもよく、同一溶媒中で行ってもよい。

スキーム２



(II)

（上記式中、R^2、R^3、R^4、およびＸは式（Ｉ）で定義された内容と同義であり、Ｘ’はフッ素原子、塩素原子、臭素原子、または$-CF_3$を表し、Ｗはメチル基またはエチル基を表す）。

ピレスロイド系殺虫剤

本発明において使用されるピレスロイド系殺虫剤としては、ピレスロイド系の殺虫剤として、当該技術分野において公知のものであれば、いずれのものも使用可能である。

ピレスロイド系殺虫剤は、例えば、ペスティサイド・マニュアル（The Pesticide Manual、第１２版、The British Crop Protection Council発行、２０００年）などに殺虫剤として既に記載されている。

本発明において使用可能なピレスロイド系殺虫剤の具体例としては、ピレトリン（Pyrethrin）、アレスリン（Allethrin）、プラレトリン（Prallethrin）、プロパルトリン（Proparthrin）、フラメトリン（Furamethrin）、ピレスメトリン（Pyresmethrin）、レスメトリン（Resmethrin）、シスメトリン（Cismethrin）、ビオレスメトリン（Bioresmethrin）、カデトリン（Kadethrin）、イミプロトリン（Imiprothrin）、フェノトリン（Phenothrin）、ペルメトリン（Permethrin）、トランスフルスリン（Transfluthrin）、フェンフルトリン（Fenfruthrin）、テフルトリン（Tefluthrin）、ビフェントリン（Bifenthrin）、フェンプロパトリン（Fenpropathrin）、シフェノトリン（Cyfenothrin）、シハロトリン（Cyhalothrin）、シペルメトリン（Cypermethrin）、シフルトリン（Cyfluthrin）、デルタメトリン（Deltamethrin）、トラロメトリン（Tralomethrin）、アクリナトリン（Acrinathrin）、フルメトリン（Flumethrin）、エンペントリン（Empenthrin）、フタルスリン（Phthalthrin）、フルシトリネート（Flucythrinate）、フェンバレレート（Fenvalerate）、フルバリネート（Fluvalinate）、シクロプロトリン（Cycloprothrin）、エトフェンプロックス（Ethofenprox）、ハルフェンプロックス（Halfenprox）、および、シラフルオフェン（Silafluofen）などのような化合物が挙げられる。

本発明の好ましい態様によれば、ピレスロイド系殺虫剤は、フルメトリン、ペ

ルメトリン、およびシフルトリンからなる群より選択される。

他の成分

哺乳動物および鳥類の外部寄生虫の防除に当たっては、有効量の１種以上の式（Ｉ）の化合物およびピレスロイド系殺虫剤から選択される少なくとも１種の化合物を、製剤用添加物とともに本発明による寄生虫防除用混合組成物として、これを経口投与、注射（筋肉内、皮下、静脈内、腹腔内）などの非経口投与；浸漬、スプレー、入浴、洗浄、滴下(pouring-on)およびスポッティング(spotting-on)並びにダスティング(dusting)などの経皮投与；経鼻投与により投与することができる。本発明による混合組成物はまた、細片、プレート、バンド、カラー、イヤー・マーク(ear mark)、リム(limb)・バンド、標識装置などを用いた成形製品により投与することができる。

本発明による寄生虫防除用混合組成物を実際に使用する場合には、前記有効成分のみからなる組成物をそのまま用いてもよいが、適当な担体または補助剤をさらに加えて、任意の剤型の製剤に調製して使用することができる。したがって、投与に当たっては、本発明による寄生虫防除用混合組成物を、投与経路に適した任意の剤型の製剤とすることができる。

調製される任意の剤型としては、粉剤、粒剤、水和剤、ペレット、錠剤、大丸薬、カプセル剤、活性化合物を含む成形製品などの固体調製物；注射用液剤、経口用液剤、皮膚上または体腔中に用いる液剤；ポアーオンおよびスポットーオン剤、フロアブル剤、乳剤などの溶液調製物；軟膏剤、ゲルなどの半固体調製物などが挙げられる。

固体調製物は、主に経口投与あるいは水などで希釈して経皮投与にあるいは環境処理にて用いることができる。固体調製物は、活性化合物を必要ならば補助剤を加えて適当な賦形剤と共に混合し、そして所望の形状に変えることにより調製できる。適当な賦形剤としては、例えば炭酸塩、炭酸水素塩、リン酸塩、酸化アルミニウム、シリカ（二酸化ケイ素）、カオリン、粘土などの無機物質、および、糖、セルロース、粉砕された穀物、でん粉などの有機物質がある。

注射用液剤は、静脈内、筋肉内、または皮下に投与できる。注射用液剤は、活

性化合物を適当な溶媒に溶解させ、そして必要ならば可溶化剤、酸、塩基、緩衝用塩、酸化防止剤、消泡剤、および保護剤などの添加剤を加えることにより調製できる。適当な溶媒としては、水、エタノール、ブタノール、2－プロパノール、ベンジルアルコール、グリセリン、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、N－メチルピロリドン並びにこれらの混合物、生理学的に許容し得る植物油、注射に適する合成油などがあげられる。可溶化剤としては、ポリビニルピロリドン、ポリオキシエチレンラウリルエーテル、ジオクチルスルホコハク酸ナトリウム、ポリオキシエチル化されたヒマシ油、およびポリオキシエチル化されたソルビタンエステルなどが挙げられる。保護剤には、ベンジルアルコール、トリクロロブタノール、p－ヒドロキシ安息香酸エステル、およびn－ブタノールなどがある。消泡剤としては、エマルジョン型シリコーンなどが挙げられる。

経口液剤は、直接または希釈して投与することができる。注射用液剤と同様に調製することができる。

フロアブル剤、乳剤などは、直接または希釈して経皮的に、または環境処理にて投与することができる。

皮膚上で用いる液剤は、滴下し、広げ、すり込み、噴霧し、散布するか、または浸漬（浸漬、入浴または洗浄）により塗布することにより投与できる。これらの液剤は注射用液剤と同様に調製できる。

滴下（Pour-on）および点下（spot-on）剤は、皮膚の限定された場所に滴下するか、または噴霧し、これにより活性化合物を皮膚に浸漬させそして全身的に作用させることができる。滴下および点下剤は、有効成分を適当な皮膚適合性溶媒または溶媒混合物に溶解するか、懸濁させるかまたは乳化することにより調製できる。必要ならば、界面活性剤、着色剤、吸収促進物質、酸化防止剤、光安定剤および接着剤などの補助剤を加えてもよい。

適当な溶媒としては、水、アルカノール、グリコール、2－プロパノール、イソプロパノール、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、ジプロピレングリコール、ヘキシレングリコール、グリセリン、ベンジルアルコール、フェニルエタノール、フェノキシエタノール、酢酸エチル、酢酸ブチル、安息香酸ベンジル、プロピレングリコールモノメチルエーテル、ジプロピレングリコー

ルモノメチルエーテル、ジエチレングリコールモノーブチルエーテル、アルキルアリールポリグリコールエーテル、アセトン、メチルエチルケトン、芳香族および／または脂肪族炭化水素、植物または合成油、ＤＭＦ、流動パラフィン、軽質流動パラフィン、シリコーン、ジメチルアセトアミド、Ｎ－メチルピロリドン、および２，２－ジメチル－４－オキシ－メチレン－１，３－ジオキソランが挙げられる。吸収促進物質には、ジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）、ミリスチン酸イソプロピル、ペラルゴン酸ジプロピレングリコール、シリコーン油、脂肪族エステル、トリグリセリド、および脂肪アルコールが挙げられる。酸化防止剤には、亜硫酸塩、メタ重亜硫酸塩、アスコルビン酸、ブチルヒドロキシトルエン、ブチルヒドロキシアニソール、およびトコフェロールが挙げられる。

乳剤は、経口投与、経皮投与または注射として投与できる。乳剤は、有効成分を疎水性相または親水性相に溶解させ、このものを適当な乳化剤により、必要ならば更に着色剤、吸収促進物質、保護剤、酸化防止剤、遮光剤および増粘物質などの補助剤と共に他の相の溶媒と均質化することにより調製できる。

疎水性相（油）としては、パラフィン油、シリコーン油、ゴマ油、アーモンド油、ヒマシ油、オリーブ油、合成トリグリセリド、ステアリン酸エチル、アジピン酸ジ－ｎ－ブチリル、ラウリル酸ヘキシル、ペラルゴン酸ジプロピレングリコール、中鎖脂肪酸トリグリセリド、分枝鎖状の短鎖長脂肪酸と鎖長Ｃ１６～Ｃ１８の飽和脂肪酸とのエステル、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、鎖長Ｃ１２～Ｃ１８の飽和脂肪アルコールのカプリル／カプリン酸エステル、ステアリン酸イソプロピル、オレイン酸オレイル、オレイン酸デシル、オレイン酸エチル、乳酸エチル、ワックス状脂肪酸エステル、フタル酸ジブチル、アジピン酸ジイソプロピル、イソトリデシルアルコール、２－オクチルドデカノール、セチルステアリルアルコール、およびオレイルアルコールが挙げられる。

親水性相としては、水、プロピレングリコール、グリセリン、およびソルビトールが挙げられる。

乳化剤としては、ポリオキシエチル化されたヒマシ油、ポリオキシエチル化されたモノオレフィン酸ソルビタン、モノステアリン酸ソルビタン、モノステアリン酸グリセリン、ステアリン酸ポリオキシエチル、アルキルフェールポリグリコ

ールエーテルなどの非イオン性界面活性剤；Ｎ－ラウリルβ－イミノジプロピオン酸二ナトリウム、レシチンなどの両性界面活性剤；ラウリル硫酸ナトリウム、ジイソブチルナフタレンスルホン酸ナトリウム、ｎ－ドデシルベンゼンスルホン酸カルシウム、ナフタレンスルホン酸ホルマリン縮合物のナトリウム塩、脂肪アルコール硫酸エーテル、モノ／ジアルキルポリグリコールオルトリン酸エステルのモノエタノールアミン塩などの陰イオン性界面活性剤；および、塩化セチルトリメチルアンモニウムなどの陽イオン性界面活性剤などが挙げられる。

他の補助剤として、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ポリアクリレート、アルギネート、ゼラチン、アラビアゴム、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、メチルビニルエーテル、無水マレイン酸の共重合体、ポリエチレングリコール、ワックス、およびコロイド状シリカが挙げられる。

半固体調製物は皮膚上に塗布するか、もしくは広げるか、または体腔中に導入することにより投与できる。ゲルは注射用液剤について上記したように調製した溶液に、軟膏状の粘稠性を有する透明な物質を生じさせるに十分なシックナーを加えることにより調製できる。

上記した他の成分は、その各群内および各群間から２種以上選択してそれらを組み合わせて使用してもよい。

これらの製剤は、他の殺虫剤、例えば有機リン系殺虫剤、カーバメート系殺虫剤、ピレスロイド系殺虫剤と混合して調製することもできる。

また、これらの製剤はピペロニルブトキシドなどの共力剤と混合して調製することもできる。さらに、これらの製剤はその他の外部寄生虫防除用殺虫剤、駆虫剤などの内部寄生虫防除剤、または抗菌剤などと混合して調製することもできる。

本発明による外部寄生虫防除用混合組成物において、式（Ｉ）の化合物またはその塩と、ピレスロイド系殺虫剤から選択される少なくとも１種の化合物とは、その合計量（有効成分量）が、該寄生虫防除用混合組成物１００重量部中に、０．１～９９重量部、好ましくは１～５０重量部、の割合となるように配合されていればよい。

該有効成分量は、該寄生虫防除用混合組成物の製剤形態、投与方法、使用環境、およびその他の条件を考慮して適宜選択することができる。例えば、該寄生虫防

除用混合組成物が水和剤形態である場合には、該有効成分量は、０．１～９９重量%、好ましくは０．５～５０重量%であり、該寄生虫防除用混合組成物が粉剤形態である場合には０．１～９９重量%、好ましくは０．１～３０重量%である。

本発明による外部寄生虫防除用混合組成物において、式（Ｉ）の化合物またはその塩と、ピレスロイド系殺虫剤から選択される少なくとも１種の化合物との配合比は、１：９９～９９：１の範囲であり、好ましくは１０：９０～９０：１０の範囲である。

本発明による外部寄生虫防除用混合組成物を使用する場合には、そのまま直接使用してもよいが、必要に応じて水などの希釈液で希釈して、目的とする哺乳類および鳥類に、経口投与、または非経口投与することができる。

組成物の用途

本発明による外部寄生虫防除用混合組成物は、試験例１に示されるように、定温動物に寄生する外部寄生虫に対し優れた防除活性を示した。従って、該外部寄生虫防除用混合組成物は、ヒト、ウシ、ウマ、ブタ、ヒツジ、ヤギ、ラクダ、ロバ、イヌ、ネコ、ウサギ、サル、モルモット、ハムスターなどの哺乳動物およびニワトリ、アヒル、ガチョウ、シチメンチョウなどの鳥類などに寄生する外部寄生虫の防除に使用できる。

外部寄生虫としては、例えば、ケモノジラミ類（Haematopinus spp.）、ケモノホソジラミ類（Linognathus spp.）、ヒトジラミ類（Pediculus spp.）、ケジラミ類（Phtirus spp.）などのシラミ目（Anoplura）、例えばニワトリハジラミ（Menopon spp.）、ニワトリオオハジラミ（Eomenacanthus）、ネコハジラミ（Felicola spp.）、ウシハジラミ（Damalina spp.）などのハジラミ目（Mallophaga）、例えばネコノミ類（Ctenocephalides spp.）、ニワトリフトノミ類（Echidnophaga spp.）、ヒトノミ類（Pulex spp.）などのノミ目（Siphonaptera）、例えばコイタマダニ（Rhipicephalus spp.）、フタトゲチマダニ（Haemaphysalis longicornis）、オウシマダニ（Boophilus spp.）、オオマダニ（Amblyomma spp.）、アミメマダニ（Dermacentor spp.）、マダニ（Ixodes spp.）、ヒメダニ（Argas spp.）、トリサシダニ（Ornithonyssus sylviarum）などの寄生ダニ、

例えばワクモ（Dermanyssus spp.）、キュウセンヒゼンダニ（Psoroptes spp.）、ヒゼンダニ（Sarcoptes spp.）、ネコショウヒゼンダニ（Notoedres spp.）、ニワトリヒゼンダニ（Knemidocoptes spp.）などのメソスチグマタ（Mesostigmata）、例えばメクラアブ（Chrysops spp.）、ウシアブ類（Tabanus spp.）、サシバエ（Stomoxys spp.）、キンバエ（Lucilia spp.）、クロバエ類（Calliphora spp.）、オビキンバエ（Chrysomia spp.）、ニクバエ（Sarcophaga spp.）、ウマバエ（Gastrophilus spp.）、ヒツジバエ類（Oestrus spp.）、シラミバエ類（Hippobosca spp.）などの双翅目（Diptera）が挙げられる。

これらの外部寄生虫は、哺乳動物および鳥類の体内に寄生することが時々観察される。本発明による外部寄生虫防除用混合組成物はこのような体内に寄生する寄生虫の防除にも用いることができる。

ここで寄生虫を「防除」することには、哺乳動物および鳥類に寄生した外部寄生虫を駆除すること、および、哺乳動物および鳥類への外部寄生虫が寄生することを予防することが包含される。

本発明の別の態様によれば、本発明による寄生虫防除用混合組成物の有効量を、目的とする哺乳動物および鳥類に投与する工程を含んでなる、哺乳動物および鳥類の外部寄生虫の防除方法が提供される。ここで、「目的とする哺乳動物および鳥類」とは、外部寄生虫の防除を必要とする哺乳動物および鳥類、すなわち、外部寄生虫が寄生しているか、または寄生するおそれのある哺乳動物および鳥類のことをいう。

本発明による寄生虫防除用混合組成物の使用量は、その使用環境、対象となる哺乳動物および鳥類の状態、有効成分の混合比、製剤形態、投与方法、防除対象寄生虫の種類などに応じて適宜変更可能である。

該寄生虫防除用混合組成物の使用量は、通常、対象となる哺乳動物および鳥類の体重１ｋｇ当たりの有効成分量が０．０００１～１０ｇ、好ましくは０．００１～１ｇとなるような量である。

本発明による寄生虫防除用混合組成物は、前記したよう予め調製して製剤化しておいて用いるのが通常であるが、該組成物中の有効成分である、式（Ｉ）の化合物またはその塩と、ピレスロイド系殺虫剤から選択される少なくとも１種の化

合物を、それぞれ単独で含んでなる製剤形態を調製しておき、使用する際に、これらをその場で混合して用いてもよい。

よって本発明の別の態様によれば、

（a）　式（I）の化合物またはその塩と、

（b）　ピレスロイド系殺虫剤から選択される少なくとも１種の化合物と

を含んでなる、組み合わせ物が提供される。

本発明の別の好ましい態様によれば、前記組み合わせ物において、式（I）の化合物またはその塩は、それを有効成分として含んでなる第１の組成物として提供され、ピレスロイド系殺虫剤から選択される少なくとも１種の化合物は、それを有効成分として含んでなる第２の組成物として提供される。この場合、第１の組成物と第２の組成物は、前記した寄生虫防除用混合組成物の場合と同様に、適当な担体または補助剤を併用して任意の剤型であることができる。該組み合わせ物は、薬剤セットのような形態で提供されてもよい。

本発明の他の態様によれば、哺乳動物および鳥類の外部寄生虫防除用混合組成物を製造するための、前記組み合わせ物の使用が提供される。ここで、該外部寄生虫防除用混合組成物は、殺寄生虫剤と言い換えることも可能である。

本発明のさらに別の態様によれば、哺乳動物および鳥類の外部寄生虫の防除方法であって、

（a）　式（I）の化合物またはその塩と、

（b）　ピレスロイド系殺虫剤から選択される少なくとも１種の化合物と

を、同時または別々に、目的とする哺乳動物および鳥類に投与することを含んでなる方法が提供される。

この方法において、「同時に」投与することには、式（I）の化合物またはその塩と、ピレスロイド系殺虫剤から選択される少なくとも１種の化合物とを目的とする哺乳動物および鳥類に投与する前に混合して、その混合物を投与することも包含される。「別々に」投与することには、それらを予め混合することなく、式（I）の化合物またはその塩を他方の成分より先に適用すること、および式（I）の化合物またはその塩を他方の成分より後に適用することが包含される。

本発明のさらに別の好ましい態様によれば、哺乳動物および鳥類の外部寄生虫

の防除方法であって、

（Ａ）　式（Ｉ）の化合物またはその塩を有効成分として含んでなる、第１の組成物と、

（Ｂ）　ピレスロイド系殺虫剤から選択される少なくとも１種の化合物を有効成分として含んでなる、第２の組成物と

を目的とする哺乳動物および鳥類に投与することを含んでなる方法が提供される。

[実施例]

以下本発明を以下の実施例によって詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

実施例１：　２－エチル－３－メチル－４－シクロプロパンカルボニルオキシ－６，７－ジフルオロキノリン（化合物１）、および２－エチル－３－メチル－４－シクロプロパンカルボニルオキシ－５，６－ジフルオロキノリン（化合物２）

３，４－ジフルオロアニリン３．１８ｇとエチル－２－メチルプロピオニルアセテート３．９ｇをトルエン（５０ｍｌ）中、ボロントリフリオリドエーテレート０．３ｍｌ存在下３時間還流し、得られた反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を留去した。得られた中間体をジフェニルエーテル中３０分還流し、放冷後析出物を減圧下濾取し、２－エチル－３－メチル－４－ヒドロキシ－６，７－ジフルオロキノリン、および２－エチル－３－メチル－４－ヒドロキシ－５，６－ジフルオロキノリンの混合物を１．９ｇ得た。６０％水素化ナトリウム２０ｍｇをジメチルホルムアミド２ｍｌに懸濁する一方、得られた２－エチル－３－メチル－４－ヒドロキシ－６，７－ジフルオロキノリン、および２－エチル－３－メチル－４－ヒドロキシ－５，６－ジフルオロキノリンの混合物（原料１）１００ｍｇをジメチルホルムアミド２ｍｌに懸濁させて、氷冷下これを前記した水素化ナトリウム懸濁液に滴下した。１時間攪拌した後、シクロプロパンカルボニルクロリド（原料２）７０μｌを加え、室温にて３時間攪拌した。反応液を水にあけ、酢酸エチルにて抽出し、得られた酢酸エチル層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水

で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させたのち、減圧下溶媒を留去する。得られた粗生成物を、ワコーゲルＣ－２００（和光純薬工業株式会社製）（１００ｍｌ；溶出溶媒　ｎ－ヘキサン－酢酸エチル（１０：１））で精製し、２－エチル－３－メチル－４－シクロプロパンカルボニルオキシ－６，７－ジフルオロキノリン（化合物１）を７８．８ｍｇ、２－エチル－３－メチル－４－シクロプロパンカルボニルオキシ－５，６－ジフルオロキノリン（化合物２）を１７．８ｍｇ得た。表３に^{1}Ｈ－ＮＭＲデータを示した。

実施例１の変法

原料１（２－エチル－３－メチル－４－ヒドロキシ－６，７－ジフルオロキノリン、および２－エチル－３－メチル－４－ヒドロキシ－５，６－ジフルオロキノリンの混合物）の合成法

３，４－ジフルオロアニリン１．０ｇとメチル－２－メチルプロピオニルアセテート１．１２ｇをキシレン５ｍｌ中でボロントリフルオリドエーテレート０．３ｍｌの存在下、１４０℃で３時間撹拌した。放冷後析出物を濾取し、２－エチル－３－メチル－４－ヒドロキシ－６，７－ジフルオロキノリンと、２－エチル－３－メチル－４－ヒドロキシ－５，６－ジフルオロキノリンの混合物を６０３．７ｍｇ得た。

実施例２：　２－エチル－３－メチル－４－アセチルオキシ－６，７－ジフルオロキノリン（化合物３）

実施例１の方法で得られた２－エチル－３－メチル－４－シクロプロパンカルボニルオキシ－６，７－ジフルオロキノリン５．５ｇをメタノール５０ｍｌに溶解し、これに水酸化ナトリウム２．５ｇを水５０ｍｌに溶かした水溶液を加え、５０℃で３時間撹拌する。放冷後５０ｍｌの水にあけ、１Ｎ塩酸で中和した後、析出した沈殿を濾取し、２－エチル－３－メチル－４－ヒドロキシ－６，７－ジフルオロキノリン５．１ｇを得た。６０％水素化ナトリウム９６ｍｇをテトラヒドロフラン２０ｍｌに懸濁する一方、得られた２－エチル－３－メチル－４－ヒドロキシ－６，７－ジフルオロキノリン（原料１）４４６ｍｇをテトラヒドロフ

ラン１０ｍｌに懸濁させて、氷冷下これを前記した水素化ナトリウム懸濁液に滴下した。１時間攪拌した後、アセチルクロリド（原料２）１８８．４ｍｇを加え、室温にて１５時間攪拌した。反応液を水にあけ、酢酸エチルにて抽出し、得られた酢酸エチル層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させたのち、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物を、ワコーゲルＣ－２００（１００ｍｌ；溶出溶媒　ｎ－ヘキサン－酢酸エチル（１０：１））で精製し、２－エチル－３－メチル－４－アセチルオキシ－６，７－ジフルオロキノリン（化合物３）を１６８．６ｍｇ得た。表３に^{1}Ｈ－ＮＭＲデータを示した。

実施例３：　２－エチル－３－メチル－４－アセチルオキシ－５，６－ジフルオロキノリン（化合物１２）

実施例１の方法で得られた２－エチル－３－メチル－４－シクロプロパンカルボニルオキシ－５，６－ジフルオロキノリン１ｇをメタノール１０ｍｌに溶解し、これに水酸化ナトリウム０．５ｇを水１０ｍｌに溶かした水溶液を加え、５０℃で３時間攪拌した。放冷後５０ｍｌの水にあけ、１Ｎ塩酸で中和した後、析出した沈殿を濾取し、２－エチル－３－メチル－４－ヒドロキシ－５，６－ジフルオロキノリン７００ｍｇを得た。６０％水素化ナトリウム９６ｍｇをテトラヒドロフラン２０ｍｌに懸濁する一方、得られた２－エチル－３－メチル－４－ヒドロキシ－５，６－ジフルオロキノリン（原料１）４４６ｍｇをテトラヒドロフラン１０ｍｌに懸濁させて、氷冷下これを前記した水素化ナトリウム懸濁液に滴下した。１時間攪拌した後、アセチルクロリド（原料２）２００ｍｇを加え、室温にて４．５時間攪拌した。反応液を水にあけ、酢酸エチルにて抽出し、得られた酢酸エチル層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させたのち、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物を、ワコーゲルＣ－２００（１００ｍｌ；溶出溶媒　ｎ－ヘキサン－酢酸エチル（１０：１））で精製し、２－エチル－３－メチル－４－アセチルオキシ－５，６－ジフルオロキノリン（化合物１２）を４２４ｍｇ得た。表３に^{1}Ｈ－ＮＭＲデータを示した。

実施例４：　２，３－ジメチル－４－シクロプロパンカルボニルオキシ－６，７－ジフルオロキノリン（化合物１５）、および２，３－ジメチル－４－シクロプロパンカルボニルオキシ－５，６－ジフルオロキノリン（化合物１６）

３，４－ジフルオロアニリン５．１６ｇとエチル－２－メチルアセトアセテート５．７６ｇをトルエン（８０ｍｌ）中、ボロントリフリオリドエーテレート０．３ｍｌ存在下３時間還流し、得られた反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を留去した。得られた中間体をジフェニルエーテル中３０分還流し、放冷後析出物を減圧下濾取し、２，３－ジメチル－４－ヒドロキシ－６，７－ジフルオロキノリン、および２，３－ジメチル－４－ヒドロキシ－５，６－ジフルオロキノリンの混合物を４．０ｇ得た。６０％水素化ナトリウム２３０ｍｇをテトラヒドロフラン１０ｍｌに懸濁する一方、得られた２，３－ジメチル－４－ヒドロキシ－６，７－ジフルオロキノリン、および２，３－ジメチル－４－ヒドロキシ－５，６－ジフルオロキノリンの混合物（原料１）１ｇをテトラヒドロフラン２０ｍｌに懸濁させて、氷冷下これを前記した水素化ナトリウム懸濁液に滴下した。１時間攪拌した後、シクロプロパンカルボニルクロリド（原料２）６００ｍｇを加え、室温にて１５時間攪拌した。反応液を水にあけ、酢酸エチルにて抽出し、得られた酢酸エチル層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させたのち、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物を、ワコーゲルＣ－２００（２００ｍｌ；溶出溶媒　ｎ－ヘキサン－酢酸エチル（１０：１））で精製し、２，３－ジメチル－４－シクロプロパンカルボニルオキシ－６，７－ジフルオロキノリン（化合物１５）を８９０ｍｇ、２，３－ジメチル－４－シクロプロパンカルボニルオキシ－５，６－ジフルオロキノリン（化合物１６）を９０．６ｍｇ得た。表３に^{1}Ｈ－ＮＭＲデータを示した。

実施例４の変法

原料１（２，３－ジメチル－４－ヒドロキシ－６，７－ジフルオロキノリン、および２，３－ジメチル－４－ヒドロキシ－５，６－ジフルオロキノリンの混合

物）の合成法

３，４－ジフルオロアニリン１．０ｇとメチル－２－メチルアセトアセテート１．１１ｇをキシレン５ｍｌ中でボロントリフルオリドエーテレート０．３ｍｌの存在下、１４０℃で３時間撹拌した。放冷後析出物を濾取し、２，３－ジメチル－４－ヒドロキシ－６，７－ジフルオロキノリンと、２，３－ジメチル－４－ヒドロキシ－５，６－ジフルオロキノリンの混合物を９０６．８ｍｇ得た。

実施例５：　２，３－ジメチル－４－アセチルオキシ－６，７－ジフルオロキノリン（化合物１７）

６０％水素化ナトリウム２３０ｍｇをテトラヒドロフラン１０ｍｌに懸濁する一方、実施例４の方法で得た２，３－ジメチル－４－ヒドロキシ－６，７－ジフルオロキノリン、および２，３－ジメチル－４－ヒドロキシ－５，６－ジフルオロキノリンの混合物（原料１）１ｇをテトラヒドロフラン２０ｍｌに懸濁させて、氷冷下これを前記した水素化ナトリウム懸濁液に滴下した。１時間撹拌した後、アセチルクロリド（原料２）４５０ｍｇを加え、室温にて１５時間撹拌した。反応液を水にあけ、酢酸エチルにて抽出し、得られた酢酸エチル層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させたのち、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物を、ワコーゲルＣ－２００（２００ｍｌ；溶出溶媒　ｎ－ヘキサン－酢酸エチル（１０：１））で精製し、２，３－ジメチル－４－アセチルオキシ－６，７－ジフルオロキノリン（化合物１７）を２６２．５ｍｇ得た。表３に^{1}Ｈ－ＮＭＲデータを示した。

実施例６：　２－エチル－３－メチル－４－アセチルオキシ－６－フルオロ－７－クロロキノリン（化合物１８）、および２－エチル－３－メチル－４－アセチルオキシ－５－クロロ－６－フルオロキノリン（化合物１９）

３－クロロ－４－フルオロアニリン２．９１ｇとエチル－２－メチルプロピオニルアセテート３．１６ｇをトルエン（６０ｍｌ）中、ボロントリフリオリドエーテレート０．３ｍｌ存在下３時間還流し、得られた反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を

留去した。得られた中間体をジフェニルエーテル中３０分還流し、放冷後析出物を減圧下濾取し、２－エチル－３－メチル－４－ヒドロキシ－６－フルオロ－７－クロロキノリン、および２－エチル－３－メチル－４－ヒドロキシ－５－クロロ－６－フルオロキノリンの混合物を８２０ｍｇ得た。６０％水素化ナトリウム９０．３ｍｇをテトラヒドロフラン１０ｍｌに懸濁する一方、得られた２－エチル－３－メチル－４－ヒドロキシ－６－フルオロ－７－クロロキノリン、および２－エチル－３－メチル－４－ヒドロキシ－５－クロロ－６－フルオロキノリンの混合物（原料１）４００ｍｇをテトラヒドロフラン１０ｍｌに懸濁させて、氷冷下これを前記した水素化ナトリウム懸濁液に滴下した。１時間撹拌した後、アセチルクロリド（原料２）１８０μｌを加え、室温にて３時間撹拌した。反応液を水にあけ、酢酸エチルにて抽出し、得られた酢酸エチル層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させたのち、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物を、ワコーゲルＣ－２００（１００ｍｌ；溶出溶媒　ｎ－ヘキサン－酢酸エチル（１０：１））で精製し、２－エチル－３－メチル－４－アセチルオキシ－６－フルオロ－７－クロロキノリン（化合物１８）を１７．５ｍｇ、２－エチル－３－メチル－４－アセチルオキシ－５－クロロ－６－フルオロキノリン（化合物１９）を４４．６ｍｇ得た。表３に^{1}Ｈ－ＮＭＲデータを示した。

実施例７：　２－エチル－３－メチル－４－シクロプロパンカルボニルオキシ－６－フルオロ－７－クロロキノリン（化合物２０）、および２－エチル－３－メチル－４－シクロプロパンカルボニルオキシ－５－クロロ－６－フルオロキノリン（化合物２１）

６０％水素化ナトリウム９０．３ｍｇをテトラヒドロフラン５ｍｌに懸濁する一方、実施例６の方法で得た２－エチル－３－メチル－４－ヒドロキシ－６－フルオロ－７－クロロキノリン、および２－エチル－３－メチル－４－ヒドロキシ－５－クロロ－６－フルオロキノリンの混合物（原料１）４００ｍｇをテトラヒドロフラン１０ｍｌに懸濁させて、氷冷下これを前記した水素化ナトリウム懸濁液に滴下した。１時間撹拌した後、シクロプロパンカルボニルクロリド（原料

2）２４０ｍｇを加え、室温にて１５時間撹拌した。反応液を水にあけ、酢酸エチルにて抽出し、得られた酢酸エチル層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させたのち、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物を、ワコーゲルＣ－２００（２００ｍｌ；溶出溶媒　ｎ－ヘキサン－酢酸エチル（１０：１））で精製し、２－エチル－３－メチル－４－シクロプロパンカルボニルオキシ－６－フルオロ－７－クロロキノリン（化合物２０）を２４５．４ｍｇ、２－エチル－３－メチル－４－シクロプロパンカルボニルオキシ－５－クロロ－６－フルオロキノリン（化合物２１）を１２９．２ｍｇ得た。表３に^{1}Ｈ－ＮＭＲデータを示した。

実施例８：　２－エチル－３－メチル－４－イソプロポキシカルボニルオキシ－６－フルオロ－７－クロロキノリン（化合物２２）、および２－エチル－３－メチル－４－イソプロポキシカルボニルオキシ－５－クロロ－６－フルオロキノリン（化合物２３）

６０％水素化ナトリウム９６ｍｇをテトラヒドロフラン５ｍｌに懸濁する一方、実施例６の方法で得た２－エチル－３－メチル－４－ヒドロキシ－６－フルオロ－７－クロロキノリン、および２－エチル－３－メチル－４－ヒドロキシ－５－クロロ－６－フルオロキノリンの混合物（原料１）４８０ｍｇをテトラヒドロフラン１０ｍｌに懸濁させて、氷冷下これを前記した水素化ナトリウム懸濁液に滴下した。１時間撹拌した後、クロロギ酸イソプロピル（原料２）３００ｍｇを加え、室温にて１５時間撹拌した。反応液を水にあけ、酢酸エチルにて抽出し、得られた酢酸エチル層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させたのち、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物を、ワコーゲルＣ－２００（２００ｍｌ；溶出溶媒　ｎ－ヘキサン－酢酸エチル（１０：１））で精製し、２－エチル－３－メチル－４－イソプロポキシカルボニルオキシ－６－フルオロ－７－クロロキノリン（化合物２２）を３４５．１ｍｇ、２－エチル－３－メチル－４－イソプロポキシカルボニルオキシ－５－クロロ－６－フルオロキノリン（化合物２３）を１７０．７ｍｇ得た。表３に^{1}Ｈ－ＮＭＲデータを示した。

実施例９：　２，３－ジメチル－４－シクロプロパンカルボニルオキシ－６－フルオロ－７－クロロキノリン（化合物２６）、および２，３－ジメチル－４－シクロプロパンカルボニルオキシ－５－クロロ－６－フルオロキノリン（化合物２７）

３－クロロ－４－フルオロアニリン５．０ｇとエチル－２－メチルアセトアセテート４．９ｇをトルエン（５０ｍｌ）中、ボロントリフリオリドエーテレート０．３ｍｌ存在下３時間還流し、得られた反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を留去した。得られた中間体をジフェニルエーテル中３０分還流し、放冷後析出物を減圧下濾取し、２，３－ジメチル－４－ヒドロキシ－６－フルオロ－７－クロロキノリン、および２，３－ジメチル－４－ヒドロキシ－５－クロロ－６－フルオロキノリンの混合物を１．７ｇ得た。６０％水素化ナトリウム３５０ｍｇをジメチルホルムアミド５０ｍｌに懸濁する一方、得られた２，３－ジメチル－４－ヒドロキシ－６－フルオロ－７－クロロキノリン、および２，３－ジメチル－４－ヒドロキシ－５－クロロ－６－フルオロキノリンの混合物（原料１）１．７ｇをジメチルホルムアミド３０ｍｌに懸濁させて、氷冷下これを前記した水素化ナトリウム懸濁液に滴下した。１時間攪拌した後、シクロプロパンカルボニルクロリド（原料２）９４０μｌを加え、室温にて１３時間攪拌した。反応液を水にあけ、酢酸エチルにて抽出し、得られた酢酸エチル層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させたのち、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物を、ワコーゲルＣ－２００（１００ｍｌ；溶出溶媒　ｎ－ヘキサン－酢酸エチル（１０：１））で精製し、２，３－ジメチル－４－シクロプロパンカルボニルオキシ－６－フルオロ－７－クロロキノリン（化合物２６）を４８０ｍｇ、２，３－ジメチル－４－シクロプロパンカルボニルオキシ－５－クロロ－６－フルオロキノリン（化合物２７）を３５０ｍｇ得た。表３に^{1}Ｈ－ＮＭＲデータを示した。

実施例１０：　２，３－ジメチル－４－メトキシカルボニルオキシ－６－フルオ

ロー７－クロロキノリン（化合物２８）

実施例９の方法で得られた２，３－ジメチル－４－シクロプロパンカルボニルオキシ－６－フルオロ－７－クロロキノリン５９０ｍｇをメタノール５ｍｌに溶解し、これに１０％水酸化ナトリウム水溶液５ｍｌを加え、５０℃で３時間撹拌した。放冷後５０ｍｌの水にあけ、１Ｎ塩酸で中和した後、析出した沈殿を濾取し、２，３－ジメチル－４－ヒドロキシ－６－フルオロ－７－クロロキノリン４００ｍｇを得た。６０％水素化ナトリウム２６．４ｍｇをテトラヒドロフラン３ｍｌに懸濁する一方、得られた２，３－ジメチル－４－ヒドロキシ－６－フルオロ－７－クロロキノリン（原料１）１００ｍｇをテトラヒドロフラン２ｍｌに懸濁させて、氷冷下これを前記した水素化ナトリウム懸濁液に滴下した。１時間撹拌した後、クロロギ酸メチル（原料２）０．１ｍｌを加え、室温にて３時間撹拌した。反応液を水にあけ、酢酸エチルにて抽出し、得られた酢酸エチル層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させたのち、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物を、ワコーゲルＣ－２００（１００ｍｌ；溶出溶媒　ｎ－ヘキサン－酢酸エチル（１０：１））で精製し、２，３－ジメチル－４－メトキシカルボニルオキシ－６－フルオロ－７－クロロキノリン（化合物２８）を４８ｍｇ得た。　表３に^{1}Ｈ－ＮＭＲデータを示した。

実施例１１：　２－エチル－３－メチル－４－メトキシカルボニルオキシ－５－クロロ－６－フルオロキノリン（化合物３６）

実施例７の方法で得られた２－エチル－３－メチル－４－シクロプロパンカルボニルオキシ－５－クロロ－６－フルオロキノリン１．５ｇをメタノール７０ｍｌに溶解し、これに１０％水酸化ナトリウム水溶液３０ｍｌを加え、５０℃で１．５時間撹拌した。放冷後５０ｍｌの水にあけ、１Ｎ塩酸で中和した後、析出した沈殿を濾取し、２－エチル－３－メチル－４－ヒドロキシ－５－クロロ－６－フルオロキノリン１．１７ｇを得た。６０％水素化ナトリウム４０．１ｍｇをジメチルホルムアミド１５ｍｌに懸濁する一方、得られた２－エチル－３－メチル－４－ヒドロキシ－５－クロロ－６－フルオロキノリン（原料１）２００ｍｇをジ

メチルホルムアミド２ｍｌに懸濁させて、氷冷下これを前記した水素化ナトリウム懸濁液に滴下した。１時間攪拌した後、クロロギ酸メチル（原料２）７８．５ｍｇを加え、室温にて３時間攪拌した。反応液を水にあけ、酢酸エチルにて抽出し、得られた酢酸エチル層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させたのち、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物を、ワコーゲルＣ－２００（１００ｍｌ；溶出溶媒　ｎ－ヘキサン－酢酸エチル（１０：１））で精製し、２－エチル－３－メチル－４－メトキシカルボニルオキシ－５－クロロ－６－フルオロキノリン（化合物３６）を２１８．８ｍｇ得た。表３に^{1}Ｈ－ＮＭＲデータを示した。

実施例１２：　２，３－ジメチル－４－アセトキシ－５，６－ジフルオロキノリン（化合物４４）

実施例４の方法で得られた２，３－ジメチル－４－シクロプロパンカルボニルオキシ－５，６－ジフルオロキノリン１．５ｇをメタノール１５ｍｌに溶解し、これに１０％水酸化ナトリウム水溶液１５ｍｌを加え、５０℃で１．５時間攪拌した。放冷後５０ｍｌの水にあけ、１Ｎ塩酸で中和した後、析出した沈殿を濾取し、２，３－ジメチル－４－ヒドロキシ－５，６－ジフルオロキノリン１．１ｇを得た。６０％水素化ナトリウム１１．５ｍｇをジメチルホルムアミド５ｍｌに懸濁する一方、得られた２，３－ジメチル－４－ヒドロキシ－５，６－ジフルオロキノリン（原料１）５０ｍｇをジメチルホルムアミド５ｍｌに懸濁させて、氷冷下これを前記した水素化ナトリウム懸濁液に滴下した。１時間攪拌した後、アセチルクロリド（原料２）２０ｍｇを加え、室温にて１５時間攪拌した。反応液を水にあけ、酢酸エチルにて抽出し、得られた酢酸エチル層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させたのち、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物を、ワコーゲルＣ－２００（１００ｍｌ；溶出溶媒　ｎ－ヘキサン－酢酸エチル（１０：１））で精製し、２，３－ジメチル－４－アセトキシ－５，６－ジフルオロキノリン（化合物４４）を５４．２ｍｇ得た。表３に^{1}Ｈ－ＮＭＲデータを示した。

実施例１３：　２，３－ジメチル－４－（３－トランスクロロアクリロイルオキシ）－５，６－ジフルオロキノリン（化合物５３）、および２，３－ジメチル－４－（３－シスクロロアクリロイルオキシ）－５，６－ジフルオロキノリン（化合物５４）

３－シスクロロアクリル酸２１３ｍｇにチオニルクロリド３００μｌを加え、６０℃で１時間撹拌した。減圧下チオニルクロリドを留去し、３－クロロアクリル酸クロリドを得た。

６０％水素化ナトリウム１１．５ｍｇをジメチルホルムアミド５ｍｌに懸濁する一方、実施例１２の方法で得られた２，３－ジメチル－４－ヒドロキシ－５，６－ジフルオロキノリン（原料１）５０ｍｇをジメチルホルムアミド５ｍｌに懸濁させて、これを前記した水素化ナトリウム懸濁液に、氷冷下滴下した。１時間撹拌した後、３－クロロアクリル酸クロリド（原料２）５０ｍｇを加え、室温にて１５時間撹拌した。反応液を水にあけ、酢酸エチルにて抽出し、得られた酢酸エチル層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させたのち、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物を、ワコーゲルＣ－２００（１００ｍｌ；溶出溶媒　ｎ－ヘキサン－酢酸エチル（１０：１））で精製し、２，３－ジメチル－４－（３－トランスクロロアクリロイルオキシ）－５，６－ジフルオロキノリン（化合物５３）１３．６ｍｇ、２，３－ジメチル－４－（３－シスクロロアクリロイルオキシ）－５，６－ジフルオロキノリン（化合物５４）１０．３ｍｇを得た。表３に^{1}Ｈ－ＮＭＲデータを示した。

実施例１４：　２，３－ジメチル－４－シクロプロパンカルボニルオキシ－５－トリフルオロメチル－６－フルオロキノリン（化合物６１）、および２，３－ジメチル－４－シクロプロパンカルボニルオキシ－６－フルオロ－７－トリフルオロメチルキノリン（化合物６３）

４－フルオロ－３－トリフルオロメチルアニリン１．０ｇとメチル－２－メチルアセトアセテート０．８１ｇをキシレン中でボロントリフルオリドエーテレート０．３ｍｌの存在下、１４０℃で３時間撹拌した。放冷後析出物を濾取し、２，３－ジメチル－４－ヒドロキシ－５－トリフルオロメチル－６－フルオロキノリ

ンと、２，３－ジメチル－４－ヒドロキシ－６－フルオロ－７－トリフルオロメチルキノリンの混合物を２２８．２ｍｇ得た。

６０％水素化ナトリウム１８．８ｍｇをジメチルホルムアミド３ｍｌに懸濁する一方、得られた２，３－ジメチル－４－ヒドロキシ－５－トリフルオロメチル－６－フルオロキノリンと、２，３－ジメチル－４－ヒドロキシ－６－フルオロ－７－トリフルオロメチルキノリンの混合物（原料１）１００ｍｇをジメチルホルムアミド３ｍｌに懸濁させて、これを前記した水素化ナトリウム懸濁液に氷冷下滴下した。１時間撹拌した後、シクロプロパンカルボニルクロリド（原料２）４０．８ｍｇを加え、室温にて１５時間撹拌した。反応液を水にあけ、酢酸エチルにて抽出し、得られた酢酸エチル層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させたのち、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物を、シリカゲルパックドカラム（Ｖａｒｉａｎ）（２０ｇ；溶出溶媒　ｎ－ヘキサン－酢酸エチル（４０：１）～（２０：１））で精製し、２，３－ジメチル－４－シクロプロパンカルボニルオキシ－５－トリフルオロメチル－６－フルオロキノリン（化合物６１）を２７．９ｍｇ、２，３－ジメチル－４－シクロプロパンカルボニルオキシ－６－フルオロ－７－トリフルオロメチルキノリン（化合物６３）を５１．３ｍｇ得た。表３に^{1}Ｈ－ＮＭＲデータを示した。

実施例１５：　２，３－ジメチル－４－シクロプロパンカルボニルオキシ－５，６－ジクロロキノリン（化合物６５）、および２，３－ジメチル－４－シクロプロパンカルボニルオキシ－６，７－ジクロロキノリン（化合物６８）

３，４－ジクロロアニリン１．０ｇとメチル－２－メチルアセトアセテート０．８９ｇをキシレン中でボロントリフルオリドエーテレート０．３ｍｌの存在下、１４０℃で３時間撹拌した。放冷後析出物を濾取し、２，３－ジメチル－４－ヒドロキシ－５，６－ジクロロキノリンと、２，３－ジメチル－４－ヒドロキシ－６，７－ジクロロキノリンの混合物を６６７．４ｍｇ得た。

６０％水素化ナトリウム４０．０ｍｇをジメチルホルムアミド３ｍｌに懸濁する一方、得られた２，３－ジメチル－４－ヒドロキシ－５，６－ジクロロキノリ

ンと、２，３－ジメチル－４－ヒドロキシ－６，７－ジクロロキノリンの混合物（原料１）２００ｍｇをジメチルホルムアミド３ｍｌに懸濁させて、これを前記した水素化ナトリウム懸濁液に氷冷下滴下した。１時間攪拌した後、シクロプロパンカルボニルクロリド（原料２）８６．７ｍｇを加え、室温にて１５時間攪拌した。反応液を水にあけ、酢酸エチルにて抽出し、得られた酢酸エチル層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させたのち、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物を、ワコーゲルＣ－２００（１００ｍｌ；溶出溶媒　ｎ－ヘキサン－酢酸エチル（１０：１））で精製し、２，３－ジメチル－４－シクロプロパンカルボニルオキシ－５，６－ジクロロキノリン（化合物６５）を７５．２ｍｇ、２，３－ジメチル－４－シクロプロパンカルボニルオキシ－６，７－ジクロロキノリン（化合物６８）を４ｍｇ得た。表３に^{1}Ｈ－ＮＭＲデータを示した。

実施例１６：　２，３－ジメチル－４－（５－ヘキシノイルカルボニルオキシ）－５，６－ジフルオロキノリン（化合物５８）

５－ヘキシン酸（原料２）２６．９ｍｇ、塩化２－クロロ－１，３－ジメチルイミダゾリニウム４０．６ｍｇ、ピリジン３７．９ｍｇをジクロロメタン（５ｍｌ）中室温で１時間攪拌した後、実験例１２の方法で得られた２，３－ジメチル－４－ヒドロキシ－５，６－ジフルオロキノリン（原料１）５０ｍｇを加え、室温で１５時間攪拌した。反応液に水を加え、ジクロロメタンにて抽出し、得られたジクロロメタン層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させたのち、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物を、ワコーゲルＣ－２００（１０ｍｌ；溶出溶媒　ｎ－ヘキサン－酢酸エチル（１０：１））で精製し、２，３－ジメチル－４－（５－ヘキシノイルカルボニルオキシ）－５，６－ジフルオロキノリン（化合物５８）を７７．８ｍｇ得た。表３に^{1}Ｈ－ＮＭＲデータを示した。

実施例１７：　２－エチル－３－メチル－４－メタンチオールカルボニルオキシ－５，６－ジフルオロキノリン（化合物３９）

アルゴン置換下、ジメチルアミノピリジン存在下、実験例３の方法で得られた２－エチル－３－メチル－４－ヒドロキシ－５，６－ジフルオロキノリン（原料１）３０ｍｇをジクロロメタンに懸濁させ、トリエチルアミン１６ｍｇを加え室温で３０分撹拌した後、メチルクロロチオホルメイト（原料２）１６ｍｇを加えて１晩撹拌した。反応液をそのまま濃縮後、ワコーゲルＣ－２００（１０ｍｌ；溶出溶媒　ｎ－ヘキサン－酢酸エチル（１０：１））で精製し、２－エチル－３－メチル－４－メタンチオールカルボニルオキシ－５，６－ジフルオロキノリン（化合物３９）を４０ｍｇ得た。表３に^{1}Ｈ－ＮＭＲデータを示した。

実施例１８：　２－イソプロピル－３－メチル－４－シクロプロパンカルボニルオキシ－６，７－ジフルオロキノリン（化合物３４）

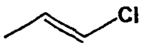
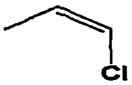
３，４－ジフルオロアニリン４．５ｇとエチル－２－メチルイソバレリルアセテート６ｇをトルエン（５０ｍｌ）中、ボロントリフリオリドエーテレート０．３ｍｌ存在下３時間還流し、得られた反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を留去した。得られた中間体をジフェニルエーテル中３０分還流し、放冷後析出物を減圧下濾取し、２－イソプロピル－３－メチル－４－ヒドロキシ－６，７－ジフルオロキノリン、および２－イソプロピル－３－メチル－４－ヒドロキシ－５，６－ジフルオロキノリンの混合物を２４６ｍｇ得た。６０％水素化ナトリウム２０ｍｇをジメチルホルムアミド１０ｍｌに懸濁する一方、得られた２－イソプロピル－３－メチル－４－ヒドロキシ－６，７－ジフルオロキノリン、および２－イソプロピル－３－メチル－４－ヒドロキシ－５，６－ジフルオロキノリンの混合物（原料１）１００ｍｇをジメチルホルムアミド２０ｍｌに懸濁させて、氷冷下これを前記した水素化ナトリウム懸濁液に滴下した。１時間撹拌した後、シクロプロパンカルボニルクロリド（原料２）１００ｍｇを加え、室温にて３時間撹拌した。反応液を水にあけ、酢酸エチルにて抽出し、得られた酢酸エチル層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させたのち、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物を、ワコーゲルＣ－２００（１００ｍｌ；溶出溶媒　ｎ－ヘキサン－酢酸エチル（１０：１））で精製し、２－イソプ

ロピルー３－メチルー４－シクロプロパンカルボニルオキシー６，７－ジフルオロキノリン（化合物３４）を４４．１ｍｇ得た。表３に^{1}Ｈ－ＮＭＲデータを示した。

実施例１～１８において合成された化合物１～３、１２、１５～２３、２６～２８、３４、３６、３９、４４、５３、５４、５８、６１、６３、６５、および６８の式（Ｉ）における化学構造は表１の通りであった。

表 1：

化合物番号	化合物名	R^1	R^2	R^3	R^4	X
1	2-エチル-3-メチル-4-シクロプロパンカルボニルオキシ-6,7-ジフルオロキノリン	c-Pr	Et	H	F	F
2	2-エチル-3-メチル-4-シクロプロパンカルボニルオキシ-5,6-ジフルオロキノリン	c-Pr	Et	F	H	F
3	2-エチル-3-メチル-4-アセチルオキシ-6,7-ジフルオロキノリン	Me	Et	H	F	F
12	2-エチル-3-メチル-4-アセチルオキシ-5,6-ジフルオロキノリン	Me	Et	F	H	F
15	2,3-ジメチル-4-シクロプロパンカルボニルオキシ-6,7-ジフルオロキノリン	c-Pr	Me	H	F	F
16	2,3-ジメチル-4-シクロプロパンカルボニルオキシ-5,6-ジフルオロキノリン	c-Pr	Me	F	H	F
17	2,3-ジメチル-4-アセチルオキシ-6,7-ジフルオロキノリン	Me	Me	H	F	F
18	2-エチル-3-メチル-4-アセチルオキシ-6-フルオロ-7-クロロキノリン	Me	Et	H	Cl	F
19	2-エチル-3-メチル-4-アセチルオキシ-5-クロロ-6-フルオロキノリン	Me	Et	Cl	H	F
20	2-エチル-3-メチル-4-シクロプロパンカルボニルオキシ-6-フルオロ-7-クロロキノリン	c-Pr	Et	H	Cl	F
21	2-エチル-3-メチル-4-シクロプロパンカルボニルオキシ-5-クロロ-6-フルオロキノリン	c-Pr	Et	Cl	H	F
22	2-エチル-3-メチル-4-イソプロポキシカルボニルオキシ-6-フルオロ-7-クロロキノリン	O-i-Pr	Et	H	Cl	F
23	2-エチル-3-メチル-4-イソプロポキシカルボニルオキシ-5-クロロ-6-フルオロキノリン	O-i-Pr	Et	Cl	H	F
26	2,3-ジメチル-4-シクロプロパンカルボニルオキシ-6-フルオロ-7-クロロキノリン	c-Pr	Me	H	Cl	F
27	2,3-ジメチル-4-シクロプロパンカルボニルオキシ-5-クロロ-6-フルオロキノリン	c-Pr	Me	Cl	H	F
28	2,3-ジメチル-4-メトキシカルボニルオキシ-6-フルオロ-7-クロロキノリン	O-Me	Me	H	Cl	F
34	2-イソプロピル-3-メチル-4-シクロプロパンカルボニルオキシ-6,7-ジフルオロキノリン	c-Pr	i-Pr	H	F	F
36	2-エチル-3-メチル-4-メトキシカルボニルオキシ-5-クロロ-6-フルオロキノリン	O-Me	Et	Cl	H	F
39	2-エチル-3-メチル-4-メタンチオールカルボニルオキシ-5,6-ジフルオロキノリン	S-Me	Et	F	H	F

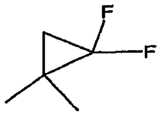
化合物番号	化合物名	R^1	R^2	R^3	R^4	X
44	2,3-ジメチル-4-アセトキシ-5,6-ジフルオロキノリン	Me	Me	F	H	F
53	2,3-ジメチル-4-(3-トランスクロロアクリロイルオキシ)ー5,6-ジフルオロキノリン		Me	F	H	F
54	2,3-ジメチル-4-(3-シスクロロアクリロイルオキシ)ー5,6-ジフルオロキノリン		Me	F	H	F
58	2,3-ジメチル-4-(5-ヘキシノイルオキシ)-5,6-ジフルオロキノリン	4-Pentynyl	Me	F	H	F
61	2,3-ジメチル-4-シクロプロパンカルボニルオキシ-5-トリフルオロメチル-6-フルオロキノリン	c-Pr	Me	CF_3	H	F
63	2,3-ジメチル-4-シクロプロパンカルボニルオキシ-6-フルオロ-7-トリフルオロメチルキノリン	c-Pr	Me	H	CF_3	F
65	2,3-ジメチル-4-アセトキシ-5,6-ジクロロキノリン	Me	Me	Cl	H	Cl
68	2,3-ジメチル-4-アセトキシ-6,7—ジクロロキノリン	Me	Me	H	Cl	Cl

上記実施例に従って化合物４～１１、１３、１４、２４、２５、２９～３３、３５、３７、３８、４０～４３、４５～５２、５５～５７、５９、６０、６２、６４、６６、６７、６９～８１を合成した。化合物名、原料、収量、および式(1)における化学構造は表２の通りであった。

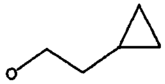
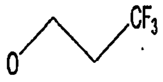
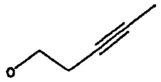
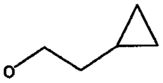
表　２：

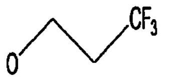
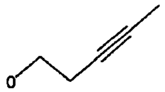
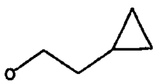
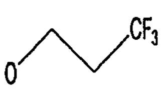
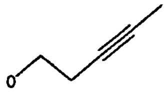
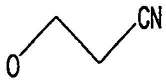
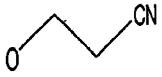
化合物番号	化合物名	R^1	R^2	R^3	R^4	X	製法（実施例No.）	原料1 (mg)	原料2	(mg)	収量 (mg)
4	2-エチル-3-メチル-4-プロピオニルオキシ-6,7-ジフルオロキノリン	Et	Et	H	F	F	2	446	プロピオニルクロリド	222	209.9
5	2-エチル-3-メチル-4-バレリルオキシ-6,7-ジフルオロキノリン	n-C_4H_9	Et	H	F	F	2	446	バレリルクロリド	289.2	204.5
6	2-エチル-3-メチル-4-シクロブタンカルボニルオキシ-6,7-ジフルオロキノリン	c-Bu	Et	H	F	F	2	446	シクロブタンカルボニルクロリド	284.4	221.6
7	2-エチル-3-メチル-4-イソバレリルオキシ-6,7-ジフルオロキノリン	i-Bu	Et	H	F	F	2	446	イソバレリルクロリド	289.2	253.1
8	2-エチル-3-メチル-4-メトキシカルボニルオキシ-6,7-ジフルオロキノリン	O-Me	Et	H	F	F	2	446	クロロギ酸メチル	226.8	429.4
9	2-エチル-3-メチル-4-エトキシカルボニルオキシ-6,7-ジフルオロキノリン	O-Et	Et	H	F	F	2	446	クロロギ酸エチル	260.4	518.4
10	2-エチル-3-メチル-4-ブトキシカルボニルオキシ-6,7-ジフルオロキノリン	O-n-Bu	Et	H	F	F	2	446	クロロギ酸ノルマルブチル	327.6	568.7
11	2-エチル-3-メチル-4-イソプロポキシカルボニルオキシ-6,7-ジフルオロキノリン	O-i-Pr	Et	H	F	F	2	446	クロロギ酸イソプロピル	294	452.3
13	2-エチル-3-メチル-4-ブトキシカルボニルオキシ-5,6-ジフルオロキノリン	O-n-Bu	Et	F	H	F	3	250	クロロギ酸ノルマルブチル	170	328.4

化合物番号	化合物名	R^1	R^2	R^3	R^4	X	製法 (実施例No.)	原料1 (mg)	原料2	(mg)	収量 (mg)
14	2-エチル-3-メチル-4-イソプロポキシカルボニルオキシ-5,6-ジフルオロキノリン	O-i-Pr	Et	F	H	F	3	250	クロロギ酸イソプロピル	200	363.2
24	2-エチル-3-メチルー4ーメトキシカルボニルオキシー5,6-ジフルオロキノリン	O-Me	Et	F	H	F	3	112	クロロギ酸メチル	100	80
25	2,3-ジメチル-4-メトキシカルボニルオキシ-5,6-ジフルオロキノリン	O-Me	Me	F	H	F	12	200	クロロギ酸メチル	150	228.9
29	2,3-ジメチル-4-アセトキシ-6-フルオロ-7-クロロキノリン	Me	Me	H	Cl	F	10	100	アセチルクロリド	100	34
30	2-エチル-3-メチル-4-プロピオニルオキシ-5,6-ジフルオロキノリン	Et	Et	F	H	F	3	200	プロピオニルクロリド	100	202.7
31	2-エチル-3-メチル-4-シクロブタンカルボニルオキシ-5,6-ジフルオロキノリン	c-Bu	Et	F	H	F	3	200	シクロブタンカルボニルクロリド	128	231
32	2-エチル-3-メチル-4-イソブタンカルボニルオキシ-5,6-ジフルオロキノリン	i-Bu	Et	F	H	F	3	200	イソブタンカルボニルクロリド	128	234.8
33	2-エチル-3-メチル-4-エトキシカルボニルオキシ-5,6-ジフルオロキノリン	O-Et	Et	F	H	F	3	200	クロロギ酸エチル	117.2	222.9
35	2-イソプロピル-3-メチル-4-メトキシカルボニルオキシ-6,7-ジフルオロキノリン	O-Me	i-Pr	H	F	F	18	50	クロロギ酸メチル	20	45.3
37	2-エチル-3-メチル-4-ブトキシカルボニルオキシ-5-クロロ-6-フルオロキノリン	O-n-Bu	Et	Cl	H	F	11	200	クロロギ酸ブチル	120.5	235.7

化合物番号	化合物名	R^1	R^2	R^3	R^4	X	製法 (実施例No.)	原料1 (mg)	原料2	(mg)	収量 (mg)
38	2-エチル-3-メチル-4-エトキシカルボニルオキシ-5-クロロ-6-フルオロキノリン	O-Et	Et	Cl	H	F	11	200	クロロギ酸エチル	108.5	244
40	2-エチル-3-メチル-4-ビニルオキシカルボニルオキシ-5,6-ジフルオロキノリン	O-Vinyl	Et	F	H	F	17	30	クロロギ酸ビニル	16	25
41	2-エチル-3-メチル-4-プロパルギルオキシカルボニルオキシ-5,6-ジフルオロキノリン	O-Propargyl	Et	F	H	F	17	30	クロロギ酸プロパルギル	17	9
42	2-エチル-3-メチル-4-クロロメチルオキシカルボニルオキシ-5,6-ジフルオロキノリン	O-CH_2Cl	Et	F	H	F	17	30	クロロギ酸クロロメチル	18	4.8
43	2-エチル-3-メチル-4-クロロアセチルオキシ-5,6-ジフルオロキノリン	CH_2Cl	Et	F	H	F	17	30	クロロアセチルクロリド	16	11.3
45	2,3-ジメチル-4-エチルオキシカルボニルオキシ-5,6-ジフルオロキノリン	O-Et	Me	F	H	F	12	50	クロロギ酸エチル	30	57.9
46	2,3-ジメチル-4-メタンチオールカルボニルオキシ-5,6-ジフルオロキノリン	S-Me	Me	F	H	F	12	50	メチルクロロチオフォルメート	30	33.1
47	2-エチル-3-メチル-4-アクリロイルオキシ-5,6-ジフルオロキノリン	Vinyl	Et	F	H	F	17	30	アクリロイルクロリド	14	27.5
48	2-エチル-3-メチル-4-イソブチリルオキシ-5,6-ジフルオロキノリン	i-Bu	Et	F	H	F	17	30	イソブチリルクロリド	15	31.2
49	2,3-ジメチル-4-(2-メチル-3,3-ジフルオロシクロプロパン-カルボニルオキシ)-5,6-ジフルオロキノリン		Me	F	H	F	12	30	2-メチル-3,3-ジフルオロ-シクロプロパンカルボニルクロリド	26	10.5

化合物番号	化合物名	R^1	R^2	R^3	R^4	X	製法 (実施例No.)	原料1 (mg)	原料2	(mg)	収量 (mg)
50	2,3-ジメチル-4-プロパルギルオキシカルボニルオキシ-5,6-ジフルオロキノリン	O-Propargyl	Me	F	H	F	12	50	クロロギ酸プロパルギル	30	60
51	2,3-ジメチル-4-ビニルオキシカルボニルオキシ-5,6-ジフルオロキノリン	O-Vinyl	Me	F	H	F	12	30	クロロギ酸ビニル	30	22.7
52	2,3-ジメチル-4-(3-ブチニル)オキシカルボニルオキシ-5,6-ジフルオロキノリン	O-(3-Butynyl)	Me	F	H	F	12	50	クロロギ酸-3-ブチニル	50	32.7
55	2-エチル-3-メチル-4-プロパンチオールカルボニルオキシ-5,6-ジフルオロキノリン	S-Pr	Et	F	H	F	3	30	プロピルクロロチオフォルメート	50	15.1
56	2-エチル-3-メチル-4-(3-ブチニル)オキシカルボニルオキシ-5,6-ジフルオロキノリン	O-(3-Butynyl)	Et	F	H	F	3	50	クロロギ酸-3-ブチニル	50	58.4
57	2,3-ジメチル-4-アリルオキシカルボニルオキシ-5,6-ジフルオロキノリン	O-Allyl	Me	F	H	F	12	50	クロロギ酸アリル	28.9	29.2
59	2,3-ジメチル-4-(4-ペンチノイル)オキシ-5,6-ジフルオロキノリン	3-Butynyl	Me	F	H	F	16	50	4-ペンチン酸	23.5	46.9
60	2,3-ジメチル-4-(3,3,3-トリフルオロプロピオニルオキシ)-5,6-ジフルオロキノリン	CH_2CF_3	Me	F	H	F	12	50	3,3,3-トリフルオロプロピオン酸	30.7	40.4
62	2,3-ジメチル-4-メトキシカルボニルオキシ-5-トリフルオロメチル-6-フルオロキノリン	O-Me	Me	CF_3	H	F	14	100	クロロギ酸メチル	36.9	40.6
64	2,3-ジメチル-4-メトキシカルボニルオキシ-6-フルオロ-7-トリフルオロメチルキノリン	O-Me	Me	H	CF_3	F	14	100	クロロギ酸メチル	36.9	54.3

化合物番号	化合物名	R^1	R^2	R^3	R^4	X	製法（実施例No.）	原料1 (mg)	原料2	(mg)	収量 (mg)
66	2,3-ジメチル-4-シクロプロパンカルボニルオキシ-5,6-ジクロロキノリン	c-Pr	Me	Cl	H	Cl	15	200	シクロプロパンカルボニルクロリド	86.7	75.2
67	2,3-ジメチル-4-メトキシカルボニルオキシ-5,6-ジクロロキノリン	O-Me	Me	Cl	H	Cl	15	200	クロロギ酸メチル	78.4	110.1
69	2,3-ジメチル-4-シクロプロパンカルボニルオキシ-6,7—ジクロロキノリン	c-Pr	Me	H	Cl	Cl	15	200	シクロプロパンカルボニルクロリド	86.7	4
70	2,3-ジメチル-4-メトキシカルボニルオキシ-6,7—ジクロロキノリン	O-Me	Me	H	Cl	Cl	15	200	クロロギ酸メチル	78.4	40.9
71	2-エチル-3-メチル-4-シクロプロピルエチルオキシカルボニルオキシ-5,6-ジフルオロキノリン		Et	F	H	F	3	100	クロロギ酸シクロプロピルエチル	80.2	133.6
72	2-エチル-3-メチル-4-(3,3,3-トリフルオロプロピルオキシカルボニルオキシ)-5,6-ジフルオロキノリン		Et	F	H	F	3	100	クロロギ酸-3,3,3-トリフルオロプロピル	95.3	81.2
73	2-エチル-3-メチル-4-(3—ペンチルオキシカルボニルオキシ)-5,6-ジフルオロキノリン		Et	F	H	F	3	100	クロロギ酸-3-ペンチル	79.2	137.6
74	2,3-ジメチル-4-シクロプロピルエチルオキシカルボニルオキシ-5,6-ジフルオロキノリン		Me	F	H	F	4	200	クロロギ酸シクロプロピルエチル	170.9	56.6

化合物番号	化合物名	R^1	R^2	R^3	R^4	X	製法 (実施例No.)	原料1 (mg)	原料2	(mg)	収量 (mg)
75	2,3-ジメチル-4-(3,3,3-トリフルオロプロピルオキシカルボニルオキシ)-5,6-ジフルオロキノリン		Me	F	H	F	4	200	クロロギ酸-3,3,3-トリフルオロプロピル	203	37.3
76	2,3-ジメチル-4-(3-ペンチルオキシカルボニルオキシ)-5,6-ジフルオロキノリン		Me	F	H	F	4	200	クロロギ酸-3-ペンチル	168.6	62.6
77	2,3-ジメチル-4-シクロプロピルエチルオキシカルボニルオキシ-6,7-ジフルオロキノリン		Me	H	F	F	4	200	クロロギ酸シクロプロピルエチル	170.9	230
78	2,3-ジメチル-4-(3,3,3-トリフルオロプロピルオキシカルボニルオキシ)-6,7-ジフルオロキノリン		Me	H	F	F	4	200	クロロギ酸-3,3,3-トリフルオロプロピル	203	212.1
79	2,3-ジメチル-4-(3-ペンチルオキシカルボニルオキシ)-6,7-ジフルオロキノリン		Me	H	F	F	4	200	クロロギ酸-3-ペンチル	168.6	220
80	2-エチル-3-メチル-4-(2-シアノエチルオキシカルボニルオキシ)-5,6-ジフルオロキノリン		Et	F	H	F	3	100	クロロギ酸-2-シアノエチル	72	81.9
81	2,3-ジメチル-4-2-シアノエチルオキシカルボニルオキシ-5,6-ジフルオロキノリン		Me	F	H	F	4	200	クロロギ酸-2-シアノエチル	153.6	214

化合物１～８１の^{1}Ｈ－ＮＭＲデータは表３の通りであった。

表　３：

化合物番号	^{1}H-NMR データ；δ (ppm) from TMS in $CDCL_3$
1	7.78(1H,dd,J1=11.2Hz,J2=7.6Hz), 7.43(1H,dd,J1=10.5Hz,J2=8.3Hz), 2.99(2H,q,J=7.6Hz), 2.26(3H,s), 2.06(1H,m), 1.36(3H,t,J=7.5Hz), 1.29(2H,m), 1.18(2H,m)
2	7.79(1H,m), 7.45(1H,dd,J1=17.8Hz,J2=9.7Hz), 2.99(2H,q,J=7.6Hz), 2.30(3H,s), 2.01(1H,m), 1.37(3H,t,J=7.6Hz), 1.29(2H,m), 1.13(2H,m)
3	7.80(1H,m), 7.40(1H,dd,J1=10.5Hz,J2=8.2Hz), 3.00(2H,q,J=7.5Hz), 2.51(3H,s), 2.67(3H,s), 1.37(3H,t,J=7.5Hz)
4	7.78(1H,m), 7.37(1H,dd,J1=10.7Hz,J2=8.3Hz), 2.99(2H,q,J=7.6Hz), 2.81(2H,q,J=7.5Hz), 2.25(3H,s), 1.40(3H,t,J=7.5Hz), 1.37(3H,t,J=7.5Hz)
5	7.79(1H,m), 7.38(1H,dd,J1=10.7Hz,J2=8.5Hz), 2.99(2H,q,J=7.5Hz), 2.77(2H,t,J=7.3Hz), 2.25(3H,s), 1.86(2H,m), 1.52(2H,m), 1.37(3H,t,J=7.5Hz), 1.03(3H,t,J=7.3Hz)
6	7.80(1H,m), 7.37(1H,dd,J1=10.7Hz,J2=8.6Hz), 3.62(1H,m), 3.00(2H,m), 2.56(2H,m), 2.48(2H,m), 2.25(3H,s), 2.15(2H,m), 1.37(3H,t,J=7.6Hz)
7	7.79(1H,m), 7.37(1H,dd,J1=10.7Hz,J2=8.2Hz), 2.99(2H,q,J=7.5Hz), 2.66(2H,d,J=7.1Hz), 2.34(1H,m), 2.26(3H,s), 1.37(3H,t,J=7.6Hz), 1.14(6H,d,J=6.6Hz)
8	7.80(1H,dd,J1=11.2Hz,J2=7.6Hz), 7.50(1H,dd,J1=10.5Hz,J2=8.3Hz), 4.00(3H,s), 3.00(2H,q,J=7.5Hz), 2.32(3H,s), 1.37(3H,t,J=7.6Hz)
9	7.78(1H,dd,J1=11.2Hz,J2=7.5Hz), 7.51(1H,dd,J1=10.5Hz,J2=8.3Hz), 4.39(2H,q,J=7.0Hz), 2.99(2H,q,J=7.5Hz), 2.32(3H,s), 1.45(3H,t,J=7.0Hz), 1.37(3H,t,J=7.4Hz)
10	7.79(1H,dd,J1=10.9Hz,J2=7.5Hz), 7.50(1H,dd,J1=10.7Hz,J2=8.3Hz), 4.33(2H,t,J=6.8Hz), 2.99(2H,q,J=7.5Hz), 2.31(3H,s), 1.78(2H,m), 1.48(2H,m), 1.37(3H,t,J=7.5Hz), 1.00(3H,t,J=7.5Hz)
11	7.78(1H,dd,J1=11.2Hz,J2=7.6Hz), 7.50(1H,dd,J1=10.7Hz,J2=8.5Hz), 5.02(1H,m), 2.99(2H,q,J=7.5Hz), 2.31(3H,s), 1.43(6H,d,J=6.4Hz), 1.37(3H,t,J=7.5Hz)
12	7.81(1H,m), 7.46(1H,m), 2.99(2H,q,J=7.3Hz), 2.45(3H,s), 2.30(3H,s), 1.37(3H,t,J=7.6Hz)
13	7.82(1H,m), 7.47(1H,dd,J1=17.8Hz,J2=9.5Hz), 4.33(2H,t,J=6.6Hz), 3.00(2H,q,J=7.6Hz), 2.36(3H,s), 1.78(2H,m), 1.49(2H,m), 1.38(3H,t,J=7.5Hz), 0.99(3H,t,J=7.3Hz)
14	7.83(1H,m), 7.48(1H,dd,J1=18.0Hz,J2=9.7Hz), 5.03(1H,m), 3.00(2H,q,J=7.5Hz), 1.43(6H,d,J=6.3Hz), 0.73(3H,t,J=7.5Hz)
15	7.74(1H,dd,J1=11.0Hz,J2=7.7Hz), 7.43(1H,dd,J1=10.8Hz,J2=8.6Hz), 2.69(3H,s), 2.23(3H,s), 2.05(1H,m), 1.29(2H,m), 1.18(2H,m)
16	7.77(1H,m), 7.45(1H,m), 2.70(3H,s), 2.28(3H,s), 2.01(1H,m), 1.28(2H,m), 1.13(2H,m)

化合物番号	^{1}H-NMR データ；δ(ppm) from TMS in CDCL$_3$
17	7.75(1H,dd,J1=11.2Hz,J2=7.5Hz), 7.40(1H,dd,J1=10.7Hz,J2=8.2Hz), 2.70(3H,s), 2.51(3H,s), 2.24(3H,s)
18	8.13(1H,d,J=7.1Hz), 7.37(1H,d,J=9.3Hz), 2.99(2H,q,J=7.4Hz), 2.51(3H,s), 2.27(3H,s), 1.37(3H,t,J=7.6Hz)
19	7.98(1H,dd,J1=9.3Hz,J2=5.4Hz),7.47(1H,t,J=9Hz),3.00(2H,q,J=7.5Hz),2.48(3H,s), 2.28(3H,s), 1.37(3H,t,J=7.6Hz)
20	8.11(1H,d,J=7.1Hz), 7.59(1H,d,J=9.3Hz), 2.98(2H,q,J=7.6Hz), 2.26(3H,s), 2.04(1H,m), 1.36(3H,t,J=7.6Hz), 1.29(2H,m), 1.18(2H,m)
21	8.00(1H,m), 7.46(1H,t,J=9.0Hz), 2.99(2H,q,J=7.5Hz), 2.29(3H,s), 2.06(1H,m), 1.37(3H,t,J=7.6Hz), 1.27(2H,m), 1.14(2H,m)
22	8.12(1H,d,J=7.1Hz), 7.69(1H,d,J=9.2Hz), 5.02(1H,m), 2.99(2H,q,J=7.3Hz), 2.31(3H,s), 1.43(6H,d,J=6.1Hz), 1.37(3H,t,J=7.5Hz)
23	7.98(1H,m), 7.46(1H,t,J=8.9Hz), 5.04(1H,m), 3.00(2H,q,J=7.4Hz), 2.34(3H,s), 1.42(6H,d,J=6.4Hz), 1.37(3H,t,J=7.5Hz)
24	7.83(1H,m), 7.49(1H,dd,J1=13.9Hz,J2=9.8Hz), 3.99(3H,s), 3.00(2H,t,J=7.3Hz), 2.37(3H,s), 1.38(3H,t,J=7.5Hz)
25	7.81(1H,m), 7.49(1H,dd,J1=17.7Hz,J2=9.5Hz), 3.99(3H,s), 2.71(3H,s), 2.34(3H,s)
26	8.09(1H,d,J=7.0Hz), 7.42(1H,d,J=9.3Hz), 2.70(3H,s), 2.24(3H,s), 2.05(1H,m), 1.29(2H,m), 1.18(2H,m)
27	7.90(1H,m), 7.47(1H,t,J=8.8Hz), 2.72(3H,s), 2.27(3H,s), 2.07(1H,m), 1.28(2H,m), 1.15(2H,m)
28	8.14(1H,brs), 7.50(1H,d,J=9.3Hz), 4.00(3H,s), 2.72(3H,s), 2.31(3H,s)
29	8.09(1H,d,J=7.0Hz), 7.38(1H,d,J=9.5Hz), 2.70(3H,s), 2.51(3H,s), 2.24(3H,s)
30	7.81(1H,m), 7.47(1H,dd,J1=18.1Hz,J2=9.8Hz), 3.00(2H,q,J=7.5Hz), 2.77(2H,q,J=7.5Hz), 2.29(3H,s), 1.37(3H,t,J=7.5Hz), 1.35(3H,t,J=7.5Hz)
31	7.82(1H,m), 7.46(1H,dd,J1=18.2Hz,J2=9.3Hz), 3.56(1H,m), 3.00(2H,m), 2.57(2H,m), 2.42(2H,m), 2.28(3H,s), 2.10(2H,m), 1.37(3H,t,J=7.6Hz)
32	7.81(1H,m), 7.45(1H,dd,J1=18.1Hz,J2=9.6Hz), 2.99(2H,q,J=7.3Hz), 2.63(2H,d,J=7.0Hz), 2.32(1H,m), 2.30(3H,s), 1.37(3H,t,J=7.6Hz), 1.11(6H,d,J=6.8Hz)
33	7.83(1H,m), 7.49(1H,dd,J1=18.0Hz,J2=9.7Hz), 4.40(2H,q,J=7.1), 3.01(2H,q,J=7.6Hz), 2.37(3H,s), 1.44(3H,t,J=7.2Hz), 1.38(3H,t,J=7.6Hz)
34	7.79(1H,m), 7.40(1H,dd,J1=10.7Hz,J2=8.4Hz), 3.40(1H,m), 2.28(3H,s), 2.03(1H,m), 1.35(6H,d,J=6.6Hz), 1.18(2H,m), 1.13(2H,m)

化合物番号	^{1}H-NMR データ；δ(ppm) from TMS in $CDCL_3$
35	7.83(1H,m), 7.48(1H,dd,J1=10.7Hz,J2=8.5Hz), 4.00(3H,s), 3.41(1H,m), 2.34(3H,s), 1.36(6H,d,J=6.8Hz)
36	7.98(1H,m), 7.47(1H,t,J=8.9Hz), 3.99(3H,s), 3.01(2H,q,J=7.4Hz), 2.35(3H,s), 1.38(3H,t,J=7.4Hz)
37	7.98(1H,dd,J1=9.1Hz,J2=5.2Hz), 7.47(1H,t,J=8.9Hz), 4.33(2H,t,J=6.6Hz), 3.00(2H,q,J=7.5Hz), 2.34(3H,s), 1.77(2H,m), 1.48(2H,m), 1.37(3H,t,J=7.5Hz), 0.98(3H,t,J=7.3Hz)
38	7.98(1H,dd,J1=9.3Hz,J2=5.2Hz), 7.46(1H,t,J=9.0Hz), 4.39(2H,q,J=7.1Hz), 3.00(2H,q,J=7.5Hz), 2.34(3H,s), 1.43(3H,t,J=7.1Hz), 1.37(3H,t,J=7.4Hz)
39	7.54(1H,m), 7.26(1H,dd,J1=18.0Hz,J2=9.7Hz), 3.11(2H,m), 2.50(3H,s), 2.37(3H,s), 1.40(3H,t,J=7.6Hz)
40	7.86(1H,m), 7.51(1H,dd,J1=17.8Hz,J2=9.8Hz), 7.17(1H,dd,J1=13.9Hz,J2=6.1Hz), 5.13(1H,dd,J1=13.7Hz,J2=2.3Hz), 4.76(1H,dd,J1=12.2Hz,J2=2.5Hz), 3.02((2H,q,J=7.5), 2.39(3H,s), 1.39(3H,t,J=7.6)
41	7.86(1H,m), 7.51(1H,dd,J1=17.8Hz,J2=9.8Hz), 4.92(2H,d,J=2.4Hz), 3.02(2H,q,J=7.6Hz), 2.63(1H,t,J=2.5Hz),2.38(3H,s),1.38(3H,t,J=7.6Hz)
42	7.86(1H,m), 7.51(1H,dd,J1=17.8Hz,J2=9.8Hz), 5.88(2H,s), 3.02(2H,q,J=7.5Hz), 2.37(3H,s), 1.39(3H,t,J=7.6Hz)
43	7.85(1H,m), 7.50(1H,dd,J1=18.0Hz,J2=9.8Hz), 4.47(2H,s), 3.01(2H,q,J=7.5Hz), 2.34(3H,s), 1.38(3H,t,J=7.5Hz)
44	7.81(1H,m), 7.48(1H,dd,J1=17.8Hz,J2=9.5Hz), 2.71(3H,s), 2.46(3H,s), 2.29(3H,s)
45	7.81(1H,m), 7.49(1H,dd,J1=17.8Hz,J2=9.5Hz), 4.40(2H,q,J=7.2Hz), 2.72(3H,s), 2.35(3H,s), 1.44(3H,t,J=7.2Hz)
46	7.91(1H,m),7.53(1H,m),2.76(3H,brs),2.50(3H,s),2.34(3H,s)
47	7.48(1H,m), 7.49(1H,dd,J1=18.0Hz,J2=9.8Hz), 6.73(1H,dd,J1=17.3Hz,J2=1.3Hz), 6.46(1H,dd,J1=9.3Hz,J2=10.5Hz), 6.16(1H,dd,J1=10.6Hz,J2=1.1Hz), 3.02(2H,q,J=7.5Hz), 2.31(3H,s), 1.38(3H,t,J=7.6Hz)
48	7.82(1H,m), 7.48(1H,dd,J1=18.0Hz,J2=9.8Hz), 3.00(3H,m), 2.29(3H,s), 1.43(6H,d,J=7.1Hz), 1.37(3H,t,J=7.6Hz)
49	7.81(1H,m), 7.49(1H,dd,J1=18.0Hz,J2=9.5Hz), 2.71(3H,s), 2.26(3H,s), 2.14(1H,m) 2.04(1H,m),1.69(3H,brd)
50	7.86(1H,m),7.52(1H,m),4.92(2H,d,J=2.4Hz),2.74(3H,s),2.63(1H,t,J=2.5Hz),2.36(3H,s)

化合物番号	^{1}H-NMR データ ; δ (ppm) from TMS in CDCL$_3$
51	7.82(1H,m), 7.51(1H,dd,J1=17.8Hz,J2=9.5Hz), 7.17(1H,dd,J1=13.9Hz,J2=6.1Hz), 5.13(1H,dd,J1=13.8Hz,J2=2.4Hz), 4.76(1H,dd,J1=6.1Hz,J2=2.2Hz), 2.72(3H,s), 2.36(3H,s)
52	7.80(1H,m), 7.49(1H,dd,J1=17.8Hz,J2=9.7Hz), 4.44(2H,t,J=7.0Hz), 2.71(2H,m), 2.71(3H,s), 2.35(3H,s), 2.07(1H,t,J=2.5Hz)
53	7.81(1H,m), 7.71(1H,d,J=13.6Hz), 7.49(1H,dd,J1=17.9Hz,J2=9.7Hz), 6.57(1H,d, J=13.7Hz), 2.87(3H,s), 2.28(3H,s)
54	7.80(1H,m), 7.48(1H,dd,J1=17.8Hz,J2=9.5Hz), 7.04(1H,d,J=8.3Hz), 6.59(1H,d, J=8.3Hz), 2.88(3H,s), 2.28(3H,s)
55	7.81(1H,m), 7.48(1H,dd,J1=17.8Hz,J2=9.5Hz), 2.99(4H,m), 2.33(3H,s), 1.77(2H,m), 1.37(3H,t,J=7.6Hz), 1.05(3H,t,J=7.3Hz)
56	7.83(1H,m), 7.49(1H,dd,J1=17.7Hz,J2=9.7Hz), 4.44(2H,t,J=6.9Hz), 3.00(2H,q, J=7.5Hz), 2.71(2H,m), 2.06(1H,t,J=2.7Hz), 1.57(3H,s), 1.38(3H,t,J=7.5Hz)
57	7.80(1H,m), 7.49(1H,dd,J1=17.8Hz,J2=9.7Hz), 6.03(1H,m), 5.47(1H,dd,J1=17.2Hz, J2=1.4Hz), 5.38(1H,dd,J1=10.3Hz,J2=1.1Hz), 4.82(2H,d,J=5.8Hz), 2.71(3H,s), 2.35(3H,s)
58	7.79(1H,m), 7.49(1H,dd,J1=17.8Hz,J2=9.5Hz), 2.91(2H,t,J=7.6Hz), 2.70(3H,s), 2.41(2H,dt,J1=6.8Hz,J2=2.7Hz), 2.28(3H,s), 2.05(3H,m)
59	7.80(1H,m), 7.48(1H,dd,J1=17.8Hz,J2=9.5Hz), 3.00(2H,t,J=7.3Hz), 2.71(2H,m), 2.70(3H,s), 2.30(3H,s), 2.07(1H,m)
60	7.82(1h,m), 7.50(1H,m), 3.62(2H,brs), 2.72(3H,brs), 2.30(3H,brs)
61	8.18(1H,dd,J1=9.2Hz,J2=4.9Hz), 7.43(1H,dd,J1=13.0Hz,J2=10.6Hz), 2.71(3H,s), 2.24(3H,s), 2.05(1H,m), 1.19(2H,m), 1.11(2H,m)
62	8.20(1H,dd,J1=9.3Hz,J2=4.9Hz), 7.45(1H,dd,J1=13.2Hz,J2=10.7Hz), 3.96(3H,s) 2.73(3H,s), 2.32(3H,s)
63	8.33(1H,d,J=6.6Hz), 7.46(1H,d,J=10.8Hz), 2.73(3H,s), 2.28(3H,s), 2.07(1H,m), 1.30(2H,m) 1.20(2H,m)
64	8.34(1H,d,J=6.6Hz), 7.55(1H,d,J=10.7Hz), 4.01(3H,s), 2.74(3H,s), 2.35(3H,s)
65	7.88(1H,d,J=9.0Hz), 7.68(1H,d,J=9.0Hz), 2.70(3H,s), 2.48(3H,s), 2.26(3H,s)
66	7.87(1H,d,J=9.0Hz), 7.67(1H,d,J=9.0Hz), 2.70(3H,s), 2.26(3H,s), 2.07(1H,m), 1.27(2H,m), 1.14(2H,m)
67	7.88(1H,d,J=9.1Hz), 7.69(1H,d,J=9.1Hz), 3.99(3H,s), 2.71(3H,s), 2.33(3H,s)
68	8.13(1H,s), 7.78(1H,s), 2.70(3H,s), 2.52(3H,s), 2.24(3H,s)
69	8.12(1H,s), 7.81(1H,s), 2.70(3H,s), 2.24(3H,s), 2.08(1H,m), 1.30(2H,m), 1.20(1H,m)

化合物番号	^{1}H-NMR データ ; δ (ppm) from TMS in CDCL$_3$
70	8.14(1H,s), 7.90(1H,s), 4.01(3H,s), 2.71(3H,s), 2.30(3H,s)
71	7.83(1H,m), 7.48(1H,dd,J1=18.0Hz,J2=9.5Hz), 4.41(2H,t,J=6.8Hz), 3.00(2H,q,J=7.6Hz), 2.37(3H,s), 1.69(2H,q,J=6.9Hz), 1.38(3H,t,J=7.5), 0.80(1H,m), 0.52(2H,m), 0.15(2H,m)
72	7.84(1H,m), 7.50(1H,dd,J1=18.0Hz,J2=9.5Hz), 4.56(2H,t,J=6.4Hz), 3.01(2H,q,J=7.5Hz), 2.65(2H,m), 2.36(3H,s), 1.38(3H,t,J=7.6Hz)
73	7.83(1H,m), 7.48(1H,dd,J1=18.0Hz,J2=9.5Hz), 4.39(2H,t,J=7.0Hz), 3.00(2H,q,J=7.5Hz), 2.64(2H,m), 2.37(3H,s), 1.80(3H,t,J=2.6Hz), 1.38(3H,t,J=7.6Hz)
74	7.80(1H,m), 7.49(1H,dd,J1=18.0Hz,J2=9.7Hz), 4.41(2H,t,J=6.7Hz), 2.71(3H,s), 2.35(3H,s), 1.69(2H,q,J=6.8Hz), 0.80(1H,m), 0.52(2H,m), 0.41(2H,m)
75	7.81(1H,m), 7.50(1H,dd,J1=18.0Hz,J2=9.5Hz), 4.56(2H,t,J=6.4Hz), 2.71(3H,s), 2.65(2H,m), 2.34(3H,s)
76	7.80(1H,m), 7.49(1H,dd,J1=18.0Hz,J2=9.7Hz), 4.39(2H,t,J=7.1Hz), 2.71(3H,s), 2.64(2H,m), 2.35(3H,s), 1.81(3H,t,J=2.6Hz)
77	7.76(1H,dd,J1=11.2Hz,J2=7.5Hz), 7.53(1H,dd,J1=10.4Hz,J2=8.3Hz), 4.41(2H,t,J=6.7Hz), 2.70(3H,s), 2.30(3H,s), 1.69(2H,q,J=6.8Hz), 0.80(1H,m), 0.53(2H,m), 0.17(2H,m)
78	7.77(1H,dd,J1=11.2Hz,J2=7.6Hz), 7.49(1H,dd,J1=10.5Hz,J2=8.3Hz), 4.57(2H,t,J=6.1Hz), 2.71(3H,s), 2.65(2H,m), 2.29(3H,s)
79	7.76(1H,dd,J1=11.2Hz,J2=7.5Hz), 7.55(1H,dd,J1=10.5Hz,J2=8.3Hz), 4.39(2H,t,J=6.7Hz), 2.70(3H,s), 2.65(2H,m), 2.31(3H,s), 1.82(3H,t,J=2.4Hz)
80	7.85(1H,m), 7.50(1H,dd,J1=18.0Hz,J2=9.5Hz), 4.54(2H,t,J=6.4Hz), 3.01(2H,q,J=7.5Hz), 2.89(2H,t,J=6.5Hz), 2.38(3H,s), 1.38(3H,t,J=7.6Hz)
81	7.76(1H,dd,J1=11.0Hz,J2=7.5Hz), 7.51(1H,dd,J1=10.5Hz,J2=8.3Hz), 4.54(2H,t,J=6.3Hz), 2.89(2H,t,J=6.3Hz), 2.71(3H,s), 2.31(3H,s)

製剤例

製剤例１：　ＷＰ（分散性粉末）調製物：

化合物２	１０重量%
フルメトリン	１５重量%
ジイソブチルナフタレンスルホン酸ナトリウム	１重量%
ｎ－ドデシルベンゼンスルホン酸カルシウム	１０重量%
アルキルアリール　ポリグリコールエーテル	１２重量%
ナフタレンスルホン酸ホルマリン縮合物のナトリウム塩	３重量%
エマルジョン型シリコーン	１重量%
二酸化ケイ素	３重量%
カオリン	４５重量%

製剤例２：　水溶性濃厚剤調製物

化合物２	１０重量%
フルメトリン	１０重量%
ポリオキシエチレンラウリルエーテル	３重量%
ジオクチルスルホコハク酸ナトリウム	３．５重量%
ジメチルスルホキシド	３７重量%
２－プロパノール	３６．５重量%

製剤例３：　噴霧用液剤

化合物２	１．０重量%
フルメトリン	１．０重量%
ジメチルスルホキシド	１０重量%
２－プロパノール	３５重量%
アセトン	５３重量%

製剤例４：　経皮投与用液剤

化合物２	３重量%

フルメトリン	２重量％
ヘキシレングリコール	５０重量％
イソプロパノール	４５重量％

製剤例５：　経皮投与用液剤

化合物２	３重量％
フルメトリン	２重量％
プロピレングリコールモノメチルエーテル	５０重量％
ジプロピレングリコール	４５重量％

製剤例６：　経皮投与（滴下）用液剤

化合物２	１重量％
フルメトリン	１重量％
軽質流動パラフィン	９８重量％

製剤例７：　経皮投与（滴下）用液剤

化合物２	１重量％
フルメトリン	１重量％
軽質流動パラフィン	５８重量％
オリーブ油	３０重量％
中鎖脂肪酸トリグリセリド（ＯＤＯ－Ｈ）	９重量％
シリコーン油（商品名：信越シリコーン、信越化学工業株式会社製）	１重量％

試験例

試験例１：　ワクモ（Dermanyssus gallinae）の防除効果

パスツールピペットの先端をパラフィルムで封印し、ピペット上部から所定濃度に希釈したサンプルのアセトン溶液を流し込んだ。１分後に先端のパラフィルムを外して薬液を排出し、ピペットを風乾後、ピペット上端に脱脂綿を挿入し、

ピペット内にワクモ（Dermanyssus gallinae）吸血成ダニ１０頭を放飼した。先端をヘマトシールで封印後、ピペットを飽和硫酸アンモニウム溶液が下部に入ったデシケーターに入れ、暗黒下２５℃で保存した。処理４時間後および２４時間後に実体顕微鏡下でダニを観察し、生死を判定し、殺ダニ率（％）を算出した。

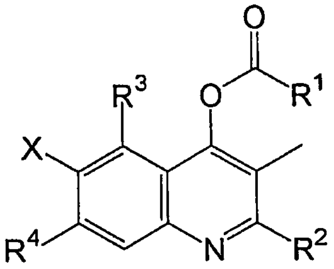
結果は表Ａに示されるとおりであった。

表Ａ：

供試薬剤	有効成分濃度 (ppm)	４時間後殺ダニ率 (％)	２４時間後殺ダニ率 (％)
化合物２　＋フルメトリン	５＋５０	８０	９０
化合物２　＋ペルメトリン	５＋５０	８０	８０
化合物２　＋シフルトリン	５＋５０	８０	８０
化合物２５＋フルメトリン	５＋５０	９０	１００
化合物２５＋ペルメトリン	５＋５０	９０	９０
化合物２５＋シフルトリン	５＋５０	９０	９０
化合物２	５	４０	５０
化合物２５	５	７０	８０
フルメトリン	５０	５	１０
ペルメトリン	５０	０	０
シフルトリン	５０	０	０

請 求 の 範 囲

1．　（ａ）下記式（Ｉ）の化合物またはその塩と、（ｂ）ピレスロイド系殺虫剤から選択される少なくとも１種の化合物とを、有効成分として含んでなる、哺乳動物および鳥類の外部寄生虫防除用混合組成物：



（Ｉ）

[式中、

Ｒ^{1}は、

ハロゲン原子またはシアノ基により置換されていてもよい炭素数１～６のアルキル基；

ハロゲン原子またはシアノ基により置換されていてもよい炭素数２～６のアルケニル基；

ハロゲン原子またはシアノ基により置換されていてもよい炭素数２～６のアルキニル基；

基－Ｏ－Ｒ^5（基中、Ｒ^{5}はハロゲン原子またはシアノ基により置換されていてもよい炭素数１～６のアルキル基；ハロゲン原子またはシアノ基により置換されていてもよい炭素数２～６のアルケニル基；ハロゲン原子またはシアノ基により置換されていてもよい炭素数２～６のアルキニル基を表す）；または

基－Ｓ－Ｒ^5（基中、Ｒ^{5}は前記で定義された内容と同義である）

を表し、

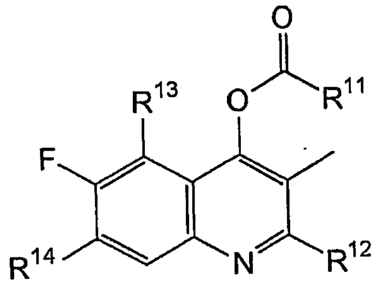
Ｒ^{2}は、ハロゲン原子により置換されていてもよい炭素数１～４のアルキル基を表し、

Ｒ^{3}およびＲ^{4}は、いずれか一方が水素原子を表し、他方がフッ素原子、塩素原子、臭素原子またはトリフルオロメチル基を表し、

Ｘは、フッ素原子または塩素原子を表す]。

２．　ピレスロイド系殺虫剤から選択される化合物が、フルメトリン、ペルメトリン、および、シフルトリンからなる群より選択される、請求項１に記載の混合組成物。

３．　式（Ｉ）の化合物が、下記の式（Ｉａ）で表される、請求項１または２に記載の混合組成物：



(Ia)

[式中、

R^{11}は、ハロゲン原子により置換されていてもよい炭素数１～４のアルキル基、またはハロゲン原子により置換されていてもよい炭素数１～４のアルコキシ基を表わし、

R^{12}は、ハロゲン原子により置換されていてもよい炭素数１～４のアルキル基を表わし、および

R^{13}およびR^{14}はいずれか一方が水素原子を表わし、他方がフッ素原子または塩素原子を表わす]。

４．　式（Ｉ）の化合物が、下記からなる群より選択される、請求項１～３のいずれか一項に記載の混合組成物：

２－エチル－３－メチル－４－シクロプロパンカルボニルオキシ－５，６－ジフルオロキノリン（化合物２）；

２－エチル－３－メチル－４－アセチルオキシ－５－クロロ－６－フルオロキノリン（化合物１９）；

２－エチル－３－メチル－４－メトキシカルボニルオキシ－５，６－ジフルオロキノリン（化合物２４）；

２，３－ジメチル－４－メトキシカルボニルオキシ－５，６－ジフルオロキノリン（化合物２５）；

２－エチル－３－メチル－４－メタンチオールカルボニルオキシ－５，６－ジフルオロキノリン（化合物３９）；

２－エチル－３－メチル－４－プロパルギルオキシカルボニルオキシ－５，６－ジフルオロキノリン（化合物４１）；

２，３－ジメチル－４－アセトキシ－５，６－ジフルオロキノリン（化合物４４）；

２，３－ジメチル－４－メタンチオールカルボニルオキシ－５，６－ジフルオロキノリン（化合物４６）；

２，３－ジメチル－４－プロパルギルオキシカルボニルオキシ－５，６－ジフルオロキノリン（化合物５０）；

２，３－ジメチル－４－（３－ブチニル）オキシカルボニルオキシ－５，６－ジフルオロキノリン（化合物５２）；

２－エチル－３－メチル－４－（３－ブチニル）オキシカルボニルオキシ－５，６－ジフルオロキノリン（化合物５６）；

２，３－ジメチル－４－アリルオキシカルボニルオキシ－５，６－ジフルオロキノリン（化合物５７）；

２，３－ジメチル－４－アセトキシ－５，６－ジクロロキノリン（化合物６５）；および

２，３－ジメチル－４－メトキシカルボニルオキシ－５，６－ジクロロキノリン（化合物６７）。

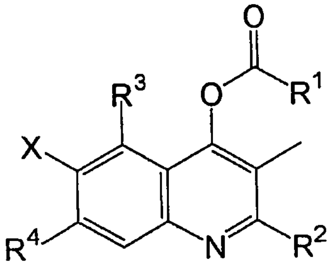
５．　哺乳動物および鳥類の外部寄生虫が、シラミ目（Anoplura）、ハジラミ目（Mallophaga）、ノミ目（Siphonaptera）、メソスチグマタ（Mesostigmata）、および双翅目（Diptera）からなる群より選択される、請求項１～４のいずれか一項に記載の混合組成物。

６．　請求項１～４のいずれか一項に記載の混合組成物の有効量を、目的とす

る哺乳動物および鳥類に投与する工程を含んでなる、哺乳動物および鳥類の外部寄生虫の防除方法。

7．　哺乳動物および鳥類の外部寄生虫が、シラミ目（Anoplura）、ハジラミ目（Mallophaga）、ノミ目（Siphonaptera）、メソスチグマタ（Mesostigmata）、および双翅目（Diptera）からなる群より選択される、請求項６に記載の方法。

8．　（ａ）下記式（Ｉ）の化合物またはその塩と、（ｂ）ピレスロイド系殺虫剤から選択される少なくとも１種の化合物とを含んでなる、組み合わせ物：



（Ｉ）

[式中、

Ｒ^{1}は、

ハロゲン原子またはシアノ基により置換されていてもよい炭素数１～６のアルキル基；

ハロゲン原子またはシアノ基により置換されていてもよい炭素数２～６のアルケニル基；

ハロゲン原子またはシアノ基により置換されていてもよい炭素数２～６のアルキニル基；

基－Ｏ－Ｒ^5（基中、Ｒ^{5}はハロゲン原子またはシアノ基により置換されていてもよい炭素数１～６のアルキル基；ハロゲン原子またはシアノ基により置換されていてもよい炭素数２～６のアルケニル基；ハロゲン原子またはシアノ基により置換されていてもよい炭素数２～６のアルキニル基を表す）；または

基－Ｓ－Ｒ^5（基中、Ｒ^{5}は前記で定義された内容と同義である）

を表し、

Ｒ^{2}は、ハロゲン原子により置換されていてもよい炭素数１～４のアルキル基

を表し、

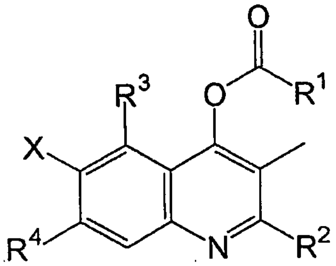
R^3およびR^4は、いずれか一方が水素原子を表し、他方がフッ素原子、塩素原子、臭素原子またはトリフルオロメチル基を表し、

Xは、フッ素原子または塩素原子を表す］。

９．　哺乳動物および鳥類の外部寄生虫防除用混合組成物を製造するための、請求項８に記載の組み合わせ物の使用。

１０．　哺乳動物および鳥類の外部寄生虫が、シラミ目（Anoplura）、ハジラミ目（Mallophaga）、ノミ目（Siphonaptera）、メソスチグマタ（Mesostigmata）、および双翅目（Diptera）からなる群より選択される、請求項９に記載の使用。

１１．　（ａ）下記式（Ｉ）の化合物またはその塩と、（ｂ）ピレスロイド系殺虫剤から選択される少なくとも１種の化合物とを、同時または別々に、目的とする哺乳動物および鳥類に投与する工程を含んでなる、哺乳動物および鳥類の外部寄生虫の防除方法：



（Ｉ）

[式中、

R^1は、

ハロゲン原子またはシアノ基により置換されていてもよい炭素数１～６のアルキル基；

ハロゲン原子またはシアノ基により置換されていてもよい炭素数２～６のアルケニル基；

ハロゲン原子またはシアノ基により置換されていてもよい炭素数２～６のア

ルキニル基；

基－Ｏ－Ｒ^5（基中、Ｒ^{5}はハロゲン原子またはシアノ基により置換されていてもよい炭素数１～６のアルキル基；ハロゲン原子またはシアノ基により置換されていてもよい炭素数２～６のアルケニル基；ハロゲン原子またはシアノ基により置換されていてもよい炭素数２～６のアルキニル基を表す）；または

基－Ｓ－Ｒ^5（基中、Ｒ^{5}は前記で定義された内容と同義である）

を表し、

Ｒ^{2}は、ハロゲン原子により置換されていてもよい炭素数１～４のアルキル基を表し、

Ｒ^{3}およびＲ^{4}は、いずれか一方が水素原子を表し、他方がフッ素原子、塩素原子、臭素原子またはトリフルオロメチル基を表し、

Ｘは、フッ素原子または塩素原子を表す］。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP03/12003

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl^7 A01N43/42, A01N53/00, A61K31/47, 31/275, 31/222, A61K45/06, A61P33/00, 33/14, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.Cl^7 A01N43/42, A01N53/00, A61K31/47, 31/275, 31/222, A61K45/06, A61P33/00, 33/14, 43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 01/36408 A1 (NEW PHARMA RESEARCH SWEDEN AB), 25 May, 2001 (25.05.01), & EP 1230235 A1 & JP 2003-514812 A	1-5,8-10
A	EP 407192 A2 (MEIJI SEIKA KABUSHIKI KAISHA), 09 January, 1991 (09.01.91), & JP 3-128355 A & US 5190952 A	1-5,8-10
A	US 5194617 A (MEIJI SEIKA KAISHA, LTD.), 16 March, 1993 (16.03.93), & JP 2-256665 A & EP 374765 A1	1-5,8-10
A	JP 3-41004 A (Meiji Seika Kaisha, Ltd.), 21 February, 1991 (21.02.91), (Family: none)	1-5,8-10

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search 28 November, 2003 (28.11.03)	Date of mailing of the international search report 16 December, 2003 (16.12.03)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP03/12003

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 01/90075 A1 (Ishihara Sangyo Kaisha, Ltd.), 29 November, 2001 (29.11.01), & JP 2002-201133 A	1-5,8-10
P,X	WO 02/83644 A1 (Meiji Seika Kaisha, Ltd.), 24 October, 2002 (24.10.02), Claims; page 12, lines 28 to 29 (Family: none)	1-5,8-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP03/12003

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 6, 7, 11
   because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
   Claims 6, 7, 11 pertain to methods for treatment of the human body by therapy and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.
2. ☐ Claims Nos.:
   because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
   because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ０３／１２００３

Ａ．　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Ｉｎｔ．Ｃｌ^{7}　Ａ０１Ｎ４３／４２，Ａ０１Ｎ５３／００，Ａ６１Ｋ３１／４７，３１／２７５，３１／２２２，
Ａ６１Ｋ４５／０６，Ａ６１Ｐ３３／００，３３／１４，４３／００

Ｂ．　調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（ＩＰＣ））

Ｉｎｔ．Ｃｌ^{7}　Ａ０１Ｎ４３／４２，Ａ０１Ｎ５３／００，Ａ６１Ｋ３１／４７，３１／２７５，３１／２２２，
Ａ６１Ｋ４５／０６，Ａ６１Ｐ３３／００，３３／１４，４３／００

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

Ｃ．　関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 01/36408 A1(NEW PHARMA RESEARCH SWEDEN AB) 2001.05.25 & EP 1230235 A1 & JP 2003-514812 A	1-5,8-10
A	EP 407192 A2(MEIJI SEIKA KABUSHIKI KAISHA) 1991.01.09 & JP 3-128355 A & US 5190952 A	1-5,8-10
A	US 5194617 A(MEIJI SEIKA KAISHA,LTD.) 1993.03.16 & JP 2-256665 A & EP 374765 A1	1-5,8-10

☒ Ｃ欄の続きにも文献が列挙されている。　　□ パテントファミリーに関する別紙を参照。

＊　引用文献のカテゴリー
「Ａ」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「Ｅ」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「Ｌ」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
「Ｏ」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「Ｐ」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献
「Ｔ」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「Ｘ」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Ｙ」特に関連のある文献であって、当該文献と他の１以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「＆」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日　２８．１１．０３

国際調査報告の発送日　16.12.03

国際調査機関の名称及びあて先
日本国特許庁（ＩＳＡ／ＪＰ）
郵便番号１００－８９１５
東京都千代田区霞が関三丁目４番３号

特許庁審査官（権限のある職員）　４Ｈ　９５４６
松本　直子

電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４４３

様式ＰＣＴ／ＩＳＡ／２１０（第２ページ）（１９９８年７月）

Ｃ（続き）．　関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP 3-41004 A（明治製菓株式会社）1991.02.21（ファミリーなし）	1-5,8-10
A	WO 01/90075 A1（石原産業株式会社）2001.11.29 & JP 2002-201133 A	1-5,8-10
P，X	WO 02/83644 A1（明治製菓株式会社）2002.10.24，特許請求の範囲，第１２頁第２８－２９行　（ファミリーなし）	1-5,8-10

第Ⅰ欄　請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第１ページの２の続き）

法第８条第３項（ＰＣＴ１７条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲　６，７，１１　は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
   請求の範囲６，７，１１は、治療による人体の処置方法に関するものであり、ＰＣＴ17条(2)(a)(i)及びＰＣＴ規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が国際調査をすることを要しない対象に係るものである。

2. □ 請求の範囲＿＿＿＿は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3. □ 請求の範囲＿＿＿＿は、従属請求の範囲であってＰＣＴ規則6.4(a)の第２文及び第３文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄　発明の単一性が欠如しているときの意見（第１ページの３の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. □ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。

2. □ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。

3. □ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。

4. □ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意
- □ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- □ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。